THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Erbliche Nephropathie und Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom) mit Akromegalie und postpuberalem adrenogenitalem Syndrom

TRAUTE DATTENBERG

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0020

Aus der 1. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. H. Schwiegk

ERBLICHE NEPHROPATHIE UND INNENOHRSCHWERHÖRIGKEIT (ALPORT-SYNDROM) MIT AKROMEGALIE UND POSTPUBERALEM ADRENOGENITALEM SYNDROM

Kasuistischer Bericht

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwigs-Maximilians-
Universität zu München

vorgelegt von

Traute Dattenberg
aus
München

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Joh. Jos. Karl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Herbert Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. med. R.Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 25.1.1966

Für die Überlassung des Themas und die sorgsame und hilfreiche Durchsicht meines Textes danke ich Herrn Privatdozent Dr. Joh. Jos. Karl.

D I S P O S I T I O N

		Seite
A.	EINLEITUNG	3
B.	LITERATURÜBERSICHT DER ERBLICHEN NEPHROPATHIE MIT INNENOHRSCHWERHÖRIGKEIT (ALPORT-SYNDROM)	3
	1. Zur Geschichte des Alport-Syndroms	3
	2. Symptome und Verlauf des Alport-Syndroms	5
C.	BESCHREIBUNG DES KRANKHEITSFALLES	10
	1. Familienanamnese	10
	2. Anamnese der Patientin	15
	3. Klinischer Befund	17
	4. Diagnose	23
	5. Verlauf	31
D.	DISKUSSION	31
	1. Zum Alport-Syndrom	31
	2. Zur Akromegalie	34
	3. Zum postpuberalen adrenogenitalen Syndrom	41
	4. Diskussion der Krankheitszusammenhänge im Fall Martha G.	46
E.	ZUSAMMENFASSUNG	53

A. EINLEITUNG

Einzelne Beobachtungen über das Syndrom der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom) sind schon seit vielen Jahren bekannt und in Form von kasuistischen Mitteilungen veröffentlicht worden. Die Untersuchungen ergaben in den betroffenen Familien häufig neben Nierenerkrankungen und Innenohrschwerhörigkeit auch Mißbildungen der Augen und der ableitenden Harnwege sowie Veränderungen im Aminosäurestoffwechsel.

Im folgenden Bericht wird erstmals das Zusammentreffen der erblichen Nephropathie mit endokrinologischen Erkrankungen beschrieben - Akromegalie und postpuberales adrenogenitales Syndrom sowie beidseitige Nebennierenverkalkung.

Da die Kombination dieser Erkrankungen außergewöhnlich ist und pathogenetische Zusammenhänge bestehen können, wird nach einer einleitenden Literaturübersicht über das Alport-Syndrom der von uns beobachtete Fall geschildert.

B. LITERATURÜBERSICHT DER ERBLICHEN NEPHROPATHIE MIT INNENOHRSCHWERHÖRIGKEIT (ALPORT-SYNDROM)

1. Zur Geschichte des Alport-Syndroms

Die erste Beobachtung eines offenbar erblichen Nierenleidens veröffentlichte DICKINSON im Jahre 1875. Er beschrieb drei Generationen einer Familie mit 17 Angehörigen, von denen 11 eine Albuminurie hatten und einige in jungen Jahren an "Mb. Bright" starben.

In manchen Familien schien eine echte Vererbung der Erkrankung über zwei oder mehr Generationen zu bestehen (KIDD 1882, PEL 1899, AITKEN 1909), in anderen befiel aber das Leiden die Familienangehörigen mehr oder weniger plötzlich und wurde des-

halb nicht als erblich angesehen (ATTLEE 1901, EASON und SMITH 1924).

Besonders aufschlußreich waren einzelne Angehörige einer Familie, die GUTHRIE 1902 erstmals erwähnte. 1912 untersuchten dann KENDALL und HURST und 1923 HURST weitere Familienangehörige, die einen pathologischen Urinbefund hatten. ALPORT beschrieb erst 1927 - nochmals bei der gleichen Familie - das zusätzliche Symptom, die Innenohrschwerhörigkeit.

PERKOFF und Mit. untersuchten 1951 und 1958 eine große mormonische Sippe. Sie beschrieben die Nephropathie auf Grund klinischer und histologischer Untersuchungen als chronische Pyelonephritis oder Glomerulonephritis.

Seit 1951 wurden dann mehr als 30 weitere Familien mit erblicher Nephropathie und Innenohrschwerhörigkeit untersucht. (REYERSBACH und Mit. 1954, SOHAR 1954, POLI 1955, STURTZ u. Mit. 1956 und 1958, HAMBURGER 1956, NAFFAH 1956, ROBIN und Mit. 1957, CASTLEMAN 1957, KLOTZ 1959, GOLDMAN 1959, WILLIAMSON 1961, NIETH 1959 und 1962, FUHRMANN 1959 und 1963, PETERS 1964) (Abb. 1 und Abb. 2)

WILLIAMSON, SHAW und GLOWER schlugen 1961 vor, anstelle der zahlreichen Synonyme wie: "Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis", "Hereditary interstitial nephritis" und "Congenital hereditary haematuria" die Bezeichnung "Alport-Syndrom" zu benützen, da Alport 1927 zum erstenmal die Innenohrschwerhörigkeit bei gleichzeitig bestehender Nephropathie beschrieben hatte.

<u>Heredität:</u> Über die Erblichkeit des Leidens besteht heute kein Zweifel mehr. Die Art der Vererbung ist dagegen noch unklar. Die Autoren haben verschiedene Hypothesen aufgestellt.

PERKOFF und STEPHENS nehmen eine <u>unvollständig geschlechtsgebundene Vererbung</u> an. Die Vererbung der Schwerhörigkeit soll auf unbekannte Weise mit dem Gen, das die Nephropathie verursacht, gekoppelt sein. Nach HAMBURGER wird die Schwerhörigkeit

ebenfalls durch ein unvollständig geschlechtsgebundenes Gen übertragen. SHAW u. GLOWER und COHEN u. Mit. vermuten dagegen, daß das Merkmal für das Alport-Syndrom autosomal dominant vererbt wird, das Chromosom, das die Mutation trägt, jedoch bevorzugt mit dem X-Chromosom assoziiert ist und gewöhnlich in die funktionelle Gamete gelangt. Bei den weiblichen Erbmalsträgern würden somit mehr als 50 % der Nachkommen beiderlei Geschlechts befallen sein. Bei der Spermatogenese würde das Chromosom mit der Mutation besonders das Spermium befallen, das das X-Chromosom enthält, und so zu einem Überschuß an betroffenen weiblichen und gesunden männlichen Nachkommen führen.

FUHRMANN kommt auf Grund eigener Untersuchungen und einer Nachprüfung der in der Literatur beschriebenen Familien zu dem Ergebnis, daß die Annahme eines unvollständig geschlechtsgebundenen dominanten Erbganges des Syndroms nicht bewiesen ist und auch wenig wahrscheinlich ist. FUHRMANN nimmt an, daß es sich um die pleiotrope, d.h. polysymptomatische Wirkung eines einzelnen Gens handelt, welches unvollständig in Erscheinung treten kann. Die beste Erklärung würde die Hypothese bieten, daß eine abnorme Segregation bei der ersten meiotischen Teilung und eine bevorzugte Assoziation des die Mutation tragenden Autosoms mit dem X-Chromosom vorliegt. Als Mechanismus der Genwirkung nimmt FUHRMANN einen "übergeordneten" Enzymdefekt an. Diese Auffassung wird durch Abweichungen im Aminosäurestoffwechsel (Hyperprolinämie und Aminoacidurie) gestützt, die SCHAFER und Mit. sowie FUHRMANN bei den Merkmalsträgern fanden. Allerdings konnten diese Beobachtungen nur in einzelnen Fällen gemacht werden.

2. Symptome und Verlauf des Alport-Syndroms

Die wichtigsten und häufigsten Symptome wurden von FUHRMANN zusammengestellt:

a) Erythrozyturie und Leukozyturie wechselnden Grades, Albuminurie und Zylindrurie, die meist früh auftreten und in einigen Fällen schon in der Neugeborenenperiode gefunden werden. Die Symptome können intermittierend sein. In einigen Fällen bestand Bakteriurie.

b) In den betroffenen Familien wird häufig Innenohrschwerhörigkeit oder -taubheit festgestellt, die vor allem bei männlichen Personen mit und ohne Nierenleiden auftritt und sich meist erst nach dem 10. Lebensjahr manifestiert. Auch bei scheinbar normalem Hörvermögen findet man mitunter typische, audiometrisch nachweisbare Veränderungen.

c) Bei männlichen Erbmalsträgern ist der Verlauf im allgemeinen schwer mit oft im jugendlichen Alter zum Tode führenden progressivem Nierenleiden. Bei weiblichen Erbmalsträgern verläuft die Erkrankung im allgemeinen milder, das Nierenleiden schreitet langsam voran, dabei besteht Neigung zu Verschlechterung durch Gravidität und Streptokokkeninfektionen. Übertragung des Leidens durch symptomfreie Männer und Frauen ist häufig.

d) In einigen Sippen wurde auch ein gehäuftes Auftreten von Augenfehlbildungen beobachtet.

e) Der Verlauf des Leidens ist bisher therapeutisch nur wenig beeinflußbar.

Bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen wurden Veränderungen entsprechend einer chronischen Glomerulonephritis, einer interstitiellen Nephritis und mitunter einer chronischen Pyelonephritis gefunden. Von mehreren Autoren wird besonders auf die Anhäufung von lipoidgefüllten Phagozyten (Schaumzellen) im interstitiellen Gewebe und in den Tubuli hingewiesen (GOLDBLOOM, PERKOFF und Mit.).

Vor allem im Hinblick auf das häufige Vorkommen dieser Schaumzellen wurde von einigen Beschreibern das pathologisch-

anatomische Bild als atypisch sowohl für eine klassische Glomerulonephritis als auch für eine Pyelonephritis bezeichnet. WHALEN und Mit. glauben, daß das pathologisch-anatomische Bild entscheidend vom Alter und von der Schwere des Prozesses abhänge. Die Pyelonephritis wird von diesen Autoren für wahrscheinlich sekundär gehalten, während das Grundleiden mehr einer chronischen Glomerulonephritis entspräche. Sie nehmen an, daß die beschriebenen Schaumzellen, deren Herkunft und Einordnung noch unsicher sind, nicht pathognomonisch für eine erbliche Nephropathie sind, sprechen diesen jedoch einen Hinweischarakter zu und halten eingehende Familienuntersuchungen bei allen Fällen mit nachgewiesenen Schaumzellen in der Niere für angezeigt.

In den Abb. 1 und 2 sind die klinischen und histologischen Befunde des Alport-Syndroms zusammengestellt.

Abb. 1 gibt die Verhältnisse von gesunden zu kranken Familienangehörigen, von weiblichen zu männlichen Personen in Zahlen und gleichzeitig beobachtete Mißbildungen und Krankheitserscheinungen an.

Aus den einzelnen Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß das Verhältnis der gesunden Angehörigen zu denen, die an einer Nephropathie leiden, nicht konstant ist. Der Grund dürfte die unterschiedlich große Zahl der untersuchten Angehörigen sein. Denn manche Autoren haben nur einen Familienzweig oder nur 2 oder 3 Generationen berücksichtigt, andere dagegen konnten 4 Generationen untersuchen. Die Schwerhörigkeit wird keineswegs bei allen Patienten mit Nephropathie gefunden. Das Verhältnis Nephropathie zu Schwerhörigkeit dürfte ungefähr bei 2 : 1 liegen.

In Abb. 2 sind die Laborbefunde und die pathologisch-anatomischen Befunde der Niere zusammengestellt, die die Autoren bei verschiedenen Merkmalsträgern einer Familie nachgewiesen haben.

	ALPORT	SOHAR	REYERS-BACH	FOLI	GOLD-BLOOM	PERKOFF	RUSSELL	KLOTZ	ROSEN-KRANZ	STURT 1956
Familienangehörige (♀:♂)	29 (18:11)	10	62 (30:32)	92	44 (23:21)	168 (104:64)	43 (21:22)	12 (5:7)	43 (20:23)	304 (144:160)
Nephropathien (♀:♂)	18 (11:7)	7 (1:6)	22 (7:15)	17	4 (1:3)	49 (41:8)	7 (2:5)	8 (5:3)	13 (7:6)	12 (4:8)
Innenohrschwerhörigkeit (♀:♂)	11 (7:4)	7 (1:6)	14 (2:12)	1	2 (0:2)	21 (1:20)		3 (0:3)	9 (0:9)	10 (2:8)
Leitungsschwerhörigkeit										
gemischte Schwerhörigkeit										
Schwerhörigkeit von unbek.Typ				11						7
Katarakt		2	1		1	1				
Spherophakie		2								
Keratokonus										
Hypermetropie										
Netzhautablösung										
kongenitaler Augenfehler			3							
kongenitaler Nystagmus										
Doppelniere			1							
Doppelureter										1
Pelvisanomalien										1
Calicesanomalien										1
Nierenhypoplasie										
Nierensteine										
Hyperprolinämie										
Aminoacidurie										
Cysteinurie										
renale Glukosurie										
α_2-Globulin erhöht										1
γ-Globulin vermindert										1
Cholesterin erhöht										
alk.Serumphosphatse erhöht										
abnormes EKG										
Herzklappenfehler				3		1				
offener Duct.arter.Botalli										
cerebrale Störungen										
epileptiforme Krämpfe										
Allergien							2			
Infektanfälligkeit				11		2	1			
Thrombocytopenie							1			
Daumen-u.Zehenmißbildung										
gespaltene Uvula										
Endokrinopathien										
Nebennierenverkalkungen										

Abb1: Symptome und Begleiterkrankungen beim Alport-Syndrom in Zahlen

HAMBURGER	NIETH 1959	WALLACE	CHAPPELL 1966	CHAPPELL 1966	REUBI	WILLIAMSON	BRAUN	SCHAFER	FUHRMANN 1959	FUHRMANN 1963	PETERS	EIGENE BEFUNDE
57 (28:29)	24 (9:15)	26 (14:12)	23 (9:14)	53 (17:36)	17 (5:12)	52 (29:23)	48 (22:26)	135 (61:74)	56 (26:30)	30 (14:16)	44 (23:21)	94 (43:51)
12 (6:6)	6 (2:4)	3 (1:2)	10 (7:3)	18 (10:8)	4 (0:4)	14 (7:7)	2 (0:2)	19 (12:7)	7 (3:4)	7 (3:4)	12 (4:8)	5 (2:3)
4 (0:4)	4 (0:4)		1 (1:0)	9 (4:5)		5 (1:4)	1 (0:1)	9 (1:8)		4 (0:4)	10 (4:6)	2 (1:1)
		1					3					
							1					
												2
	1											
					2							
						1						
			4									
							1					
							1					
1												
2												
								4		1		
					3				1			
		5						4				
	2							3		5		
	2										12	
	1	2		1		1					6	
	1					1						
		4							2		6	
								5				1
									1			
												6
	1							1				1
							5					
							5					
							2					
												2
												1

	ALPORT	SOHAR	REYERS-BACH	POLI	GOLD-BLOOM	PERKOFF	RUSSELL	KLOTZ	ROSEN-KRANZ
Hämaturie	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteinurie	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zylindrurie	+	+	+	+	+	+	+		+
Leukozyturie				+	+	+	+		+
Bakteriurie						+			+
Chylurie						+			
Rest-N erhöht			+	+	+	+		+	+
Hyposthenurie		+		+	+	+		+	+
Urämie	+		+	+	+	+	+	+	+
Ödeme			+				+		+
Hypertonus			+		+		+		+
BKS erhöht							+		+
HISTOLIGISCHER NIERENBEFUND									
Chronische Glomerulonephritis	+		+	+	+	+	+	+	+
Interstitielle Nephritis				+	+	+			
Chronische Pyelonephritis				+	+	+			
Schrumpfniere				+	+	+			
Nephrosklerose						+			
Arteriosklerose						+			
Schaumzellen					+	+			
Basalmembran d.Bowman'Kapsel verdickt						+			
Perigiomerulare Fibrose				+	+	+			+
Verfettete Tubuluseptithelien						+			
Hyalinisierte Tubuluseptithelien						+			
Erweiterte Tubuli				+	+	+			
Degenerative Tubuli									
Tubulare Atrophie					+				

Abb.2: Nierenbefunde beim Alport-Syndrom

STURTZ 1956	STURTZ 1958	HAMBURGER	NIETH	WALLACE	CHAPPELL	REUBI	WILLIAMSON	BRAUN	SCHAFER	FUHRMANN 1959	FUHRMANN 1963	PETERS	EIGENE BEFUNDE
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+
+	+		+	+	+	+	+			+	+		+
		+			+	+			+	+	+		+
		+			+	+			+	+	+		+
+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+
+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+
				+	+		+	+		+			+
	+	+	+	+		+	+	+	+	+			+
						+	+		+			+	+
+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		+	+	+	+			+	+				
+													
			+										
		+		+									
				+									
			+	+	+			+					
				+	+			+					
				+									
					+			+		+			
								+					+
				+									

C. BESCHREIBUNG DES KRANKHEITSFALLES

1. Familienanamnese

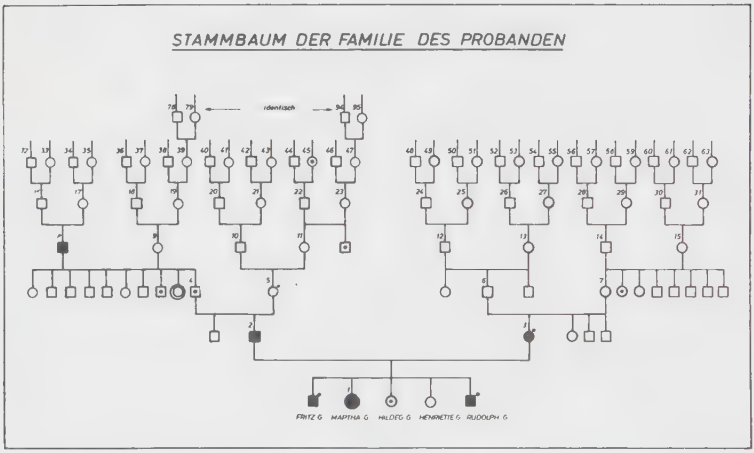


Abb. 3 Stammbaum der Familie G.

■ ● Nephropathie
□' ○' Schwerhörigkeit
⊡ ⊙ Neurologische od. psychiatrische Erkrankung
▣ ◎ Hirsutismus
▩ ◉ orthostatische Albuminurie

Das Paar (78)/(79) hat auch die Zahlen (94)/(95), die Personen (39) und (47) waren Schwestern.

Die Ziffern des Stammbaumes entsprechen denen der üblichen Ahnentafeln (Martha G. = (1)). Gerade Zahlen bedeuten männliche, ungerade Zahlen weibliche Personen. Krankheiten und Todes-

ursachen wurden uns bekannt durch Kirchenbucheintragungen und Familienüberlieferung.

Im Stammbaum der Familie fällt auf, daß in den letzten 4 Generationen einige Personen an cerebralen Erscheinungen, andere an Schwerhörigkeit und Nierenerkrankungen litten.

Geschwister der Patientin

Die Mutter (3) der Patientin gibt an, daß ihre 5 Kinder im Alter von 1 Jahr Krampfanfälle der Gesichtsmuskulatur gezeigt hätten (Fraisen).

Fritz G., geb. 1934. Im Alter von 2 Jahren wurde ein Nierenleiden, mit 8 Jahren eine Schwerhörigkeit festgestellt. Seit früher Jugend bestand "Gesichtsreißen".
1944 erfolgte eine stationäre Untersuchung in der Universitätsklinik Erlangen. Die Befunde von damals lauten: Urin: Albumen positiv, Esbach bis 1,7 ‰, einzelne Erythrocyten und Leukocyten. Konzentration bis 1025 möglich. Rest-N normal. Blutdruck normal. Urinkultur auf Tbc negativ.
Ohrenärztliche Untersuchung: "Otoskopisch normale Verhältnisse, Flüstersprache wird bds. nur am Ohr verstanden. Wider Erwarten sind die Tongrenzen nicht eingeschränkt. Der Rinnesche Versuch ist im Sinne einer Mittelohrschwerhörigkeit negativ gerichtet, rechts + 6 statt + 90 Sek. Das sehr schlechte Sprachgehör stimmt nicht recht mit den Tongrenzen überein. Eine Behandlung ist nicht aussichtsreich."
1954 wurde der Patient im Anschluß an eine Narkose, die zur operativen Versorgung einer Handverletzung notwendig war, urämisch und verstarb.
Diagnose: chronische Nephropathie, Schwerhörigkeit von unbekanntem Typ.

Hildegard G., geb. 1940. In der Kindheit wegen Kopfschmerzen, Nervosität und Abmagerung in Behandlung. Im Gegensatz zu ihren Geschwistern ist sie immer ernst, verschlossen und kontaktarm gewesen. Wegen Stimmungsschwankungen wurde 1963 eine psychotherapeutische Behandlung versucht, die keine Besserung brachte. Im gleichen Jahr wurde in der Nervenklinik München eine Neurose diagnostiziert.

Eine interne Untersuchung 1963 ergab normale und altersgemäße Befunde. Auffallend waren lediglich eine unregelmäßige Menses und eine leichte Hypertrichose. Die Untersuchung des Urins ergab keinen pathologischen Befund. Auch audiometrisch lag kein Anhalt für eine Schwerhörigkeit vor.

Diagnose: Neurose, Oligo- und Polymenorrhoe, Hypertrichose.

Henriette G., geb. 1941. Seit der Kindheit besteht angeblich eine Anämie, die mit Eisenpräparaten behandelt wurde. Menses verlängert und schmerzhaft.

Bei der internen Untersuchung 1962 waren die Befunde im wesentlichen altersgemäß, abgesehen von einer euthyreoten Struma (Grundumsatz: + 10 %) und einer leichten Hypertrichose an den Extremitäten. Blutbild mit 15 g % Hb und 4,5 Mill. Erythrocyten normal. Urinstatus o.B. Normaler Audiometerbefund.

Diagnose: Euthyreote Struma vom Typ II, Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe, Hypertrichose.

Rudolph G., geb. 1950. Geburt durch eine Nabelschnurumwicklung kompliziert. Als das Kind 1 1/2 Jahre alt war, bemerkte die Mutter einige Wochen einen schwärzlich verfärbten Urin, dessen Ursache nicht geklärt werden konnte. In den ersten Kinderjahren traten vereinzelt epileptiforme

Krämpfe auf.
1955 wurde eine "chronische Nephritis" diagnostiziert. 1956 stellten die Eltern eine Schwerhörigkeit fest. 1959 traten erstmalig Absencen auf.
Die Universitätskinderklinik München, in deren Behandlung sich der Patient seit 1960 befindet, konnte folgenden Befund erheben:
Urinstatus: Albumen: positiv, Erythrocyten +, keine Leukocyten. Konzentration bis 1022 möglich, Rest-N, Cholesterin und Gesamteiweiß im Normbereich. Phenolrotprobe: normale Ausscheidung. Blutdruck: 120/70 mm Hg.
Normale Aminosäureausscheidung im Urin sowie normaler Prolinspiegel im Serum (Prof. Bickel, Marburg). 17-Ketosteroide: 7,5 mg/die, 17-Hydroxycorticoide: 22,4 mg/die. Auf der Abdomenleeraufnahme waren im Bereich der Nebennierenrinde ausgeprägte Verkalkungen sichtbar. Im i.v. Pyelogramm war an den Kelchsystemen der Nieren und an den ableitenden Harnwegen kein pathologischer Befund zu erheben.
Tuberkulinproben negativ.
Elektroencephalogramm: Ziemlich regelmäßige Grundaktivität von 9 - 10/sec. 10 - 30 Mv., über beidseits occipital 60 - 100 Mv. Guter Lidschlußeffekt. Nach Hyperventilation sofort Einsetzen eines 3/sec. Spitzenwellenmusters von 15 sec. Dauer. Unter weiterer schneller Zunahme der Dysrhythmie und der Amplituden kommt es dann während der Hyperventilation noch zu insgesamt 7 weiteren solchen Absencemustern, einmal davon auch zu einem klinischen Abwesenheitszustand. Nach dem Ende der Hyperventilation etwas verzögerte Rückkehr zum Ausgangsverhalten.
Ohrenärztliche Untersuchung in der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität München: Flüstersprache bds. 0,05 m, Umgangssprache bds. 2 - 2,5 m. Rinne bds. positiv. Weber nicht lateralisiert. Nach dem Audiogramm mittelgra-

dige Innenohrschwerhörigkeit bds.
Diagnose: Chronische Nephropathie, Innenohrschwerhörigkeit, Absencen, Nebennierenverkalkungen bds.

Vorfahren der Patientin

(Zahlenangaben ( ) siehe Abb. 3)

(2) Michael G., geb. 1905. Der Vater der Patientin hat eine orthostatische Albuminurie. Er ist nicht schwerhörig. Eine auffallend starke Nervosität, die sich in Grimassieren, choreaähnlichen Armverrenkungen und Handtremor äußert, besteht schon seit früher Jugend.
Diagnose: Orthostatische Albuminurie, "Nervosität" (Hypermotorik).

(3) Betty G., geb. 1905. Die Mutter der Patientin macht einen psychisch labilen Eindruck, sie klagt über Nervosität. Mit 6 Jahren wurde eine Schwerhörigkeit, mit 6 und 19 Jahren eine "Nephritis" diagnostiziert. Es liegt eine chronische Nephropathie vor, die mit Erythrocyturie und Albuminurie einhergeht.
Die Hörprüfung der Hals-Nasen-Ohren-Klinik München ergab folgenden Befund:
Kalknarbe im linken Trommelfell.
Bei praktisch gleicher Luft- und Knochenleitung fand sich bds. ein ungewöhnlicher Verlauf der Schwellenkurven, der mit Vorbehalt noch am ehesten einer Kombination aus cochleo-apicalem und cochleo-basalem Typ zuzuordnen wäre.
Regelanamnese: Menarche mit 17 Jahren, jahrelang Dysmenorrhoe. 5 Geburten ohne wesentliche Komplikationen.

Diagnose: Chronische Nephropathie, Innenohrschwerhörigkeit.

(4) Ein Großvater der Patientin verstarb mit 81 Jahren an Lungenödem. Seit dem mittleren Lebensalter bestand ein "nervöses Magenleiden".

Bruder von (4). War wegen "Dementia praecox" in der Heil- und Pflegeanstalt Wöllershofen untergebracht. Er starb mit 37 Jahren. Todesursache: "TBC pulmonum acquisita".

Schwester von (4). 81 Jahre alt, verwitwet, keine Kinder. Viriler Habitus und Hirsutismus sollen für sie schon als junge Frau kennzeichnend gewesen sein.

(5) Eine Großmutter der Patientin. 82 Jahre alt, nervös, seit dem mittleren Alter schwerhörig. Im Alter Gelenkrheumatismus. Zwei Frühgeburten.

Schwester von (7). Litt seit der Jugend an epileptiformen Krämpfen und Platzangst. Sie starb im Alter von 79 Jahren.

(8). Dieser Vorfahre starb im Alter von 51 Jahren an "Nierenentartung".

Sohn von (22)/(23). War ein übernervöser Sonderling, als "Finessensepperl" bekannt, Gesichtsreißen.

2. Anamnese der Patientin

Martha G., geb. am 29. 8. 1938.

Soziale Verhältnisse: Die Patientin kommt aus einer akademisch gebildeten Beamtenfamilie. Sie ist 2. Kind unter 5 Geschwistern. Die Patientin besuchte die Mittelschule in

einem Internat und wurde mit 16 Jahren Büroangestellte im Vermessungsamt. Mit 22 Jahren trat sie aus eigenem Beschluß aus dem Dienst aus, um ihrer kranken Mutter im Haushalt zu helfen.

Die Patientin ist als Kind sehr oft krank gewesen: dreimal Lungenentzündung, bis zum 12. Lebensjahr häufige Asthmaanfälle und rezidivierende Bronchitiden. Mit 12 und 19 Jahren erkrankte sie an einer "Nierenentzündung". Die Menarche trat im 14. Lebensjahr auf. Mit 18 Jahren kam es erstmalig zu Zyklusstörungen (Oligomenorrhoe). Trotz gynäkologischer Behandlung mit weiblichen Hormonen trat im Dezember 1959, im Alter von 21 Jahren, eine sekundäre Amenorrhoe auf.

Da die Patientin häufig über Schmerzen beim Sprechen klagte und mit heiserer Stimme sprach, wurde der Hausarzt zugezogen, der eine Laryngopharyngitis diagnostizierte und symptomatisch behandelte.

Im Juni 1960 stellten sich erstmalig starke Kopfschmerzen mit gelegentlichem Schwindel und Erbrechen ein. Die Beschwerden traten im Dezember 1960 noch einmal für die Dauer von 2 Wochen auf und wurden in der Gegend der hinteren Fontanelle lokalisiert. Seit dieser Zeit sind Kopfschmerzen nur noch sporadisch vorgekommen.

1960, im Alter von 22 Jahren, wurde sie zum erstenmal darauf aufmerksam gemacht, daß sich ihr Gesicht vergröbert hatte. Von 1957 bis 1962, also bis zum 24. Lebensjahr der Patientin, ist sie noch 5 cm gewachsen. Hände und Füße haben sich jedoch nicht merklich vergrößert.

1954 trat eine Hypertrichose der Extremitäten, 1958 ein Hirsutismus auf, der sich zunehmend verstärkte. Einmal im Monat muß sie sich Oberlippe und Kinn rasieren.

Die Patientin gibt außerdem an, daß sie schon als Kind kälteempfindlich gewesen sei und oft eine Art "Schüttelfrost"

gehabt habe. Sie ist meist obstipiert. Sie klagt außerdem über Paraesthesien, Hitzewallungen und psychische Labilität, schlechten Schlaf und gesteigertes Durstgefühl.

1960 wurde die Patientin in der 1. Med. Klinik der Universität München stationär untersucht und behandelt.

3. Klinischer Befund

Allgemeinbefund

Die 24-jährige Patientin ist in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Größe: 1,68 m, Gewicht: 61,5 kg.

Bei der Allgemeininspektion fällt der virile Habitus mit Hirsutismus auf. Die Haut ist relativ stark pigmentiert und trocken. Dunkler Haartyp. Auffällig eine tiefe Stimmlage. Kein Ikterus, keine Cyanose, keine Ödeme.

Kopf: im Vergleich zu Photographien der Patientin im Alter von 13 und 16 Jahren (Abb. 5) werden die Veränderungen des Gesichtes deutlich: Vergröberung der Gesichtszüge, Verbreiterung des Kopfes, akromegale Nase, Prognathie. Bartwuchs an Wangen, Kinn und Oberlippe.

Der Kopf ist frei beweglich, die Schädelkalotte etwas schmerzempfindlich. Nasennebenhöhlen und Nervenaustrittspunkte frei. -- Augen: angedeuteter Exophthalmus mit Glanzauge, Pupillen mittelweit, reagieren prompt auf Licht und Convergenz, Conjunktiven gut durchblutet. -- Rachen: Zustand nach Tonsillektomie, reizlos. Zahnlücke: 6, aber kein Diastema.

Hals: kleine, weiche diffuse Struma, keine Lymphome.

Thorax: symmetrisch gebaut, seitengleich beatmet, gute Atemexcursionen. Über allen Partien Vesiculäratmen und sonorer Klopfschall. Die Mammae unterentwickelt.

Herz: normal konfiguriert, Spitzenstoß im 5. ICR in der Medioclavicularlinie tastbar, Töne rein, Aktion regelmäßig,

Puls: 68/Min. Blutdruck: 150/100 mm Hg. -- EKG: Sinusrhythmus, Intermediärtyp. Kein pathologischer Befund.

Abdomen: reizlose, dunkel pigmentierte Appendektomienarbe. Einzelne pfenniggroße Pigmentflecken auf Bauchdecken und Oberschenkeln. Virile Schambehaarung, die sich in der Linea alba bis zum Sternum fortsetzt. Bauchdecken weich, keine Druckempfindlichkeit, keine Resistenzen. Leber am Rippenbogenrand tastbar, nicht druckempfindlich, Milz nicht palpabel. Nierenlager bds. frei.

Extremitäten: starke, dunkle Behaarung. Am linken Unterschenkel druckempfindliche Narbe. Keine Ödeme, keine Varizen. Die Extremitäten sind aktiv und passiv frei beweglich.

Zentralnervensystem: Sehnenreflexe: Bicepssehnenreflex und Tricepssehnenreflex seitengleich und lebhaft auslösbar. Patellarsehnenreflex: rechts vergrößerte reflexogene Zone. Keine pathologischen Reflexe. Hautsensibilität nicht grob gestört. Positiver Hautdermographismus.

Psyche

Charakter: Die Grundstimmung der Patientin ist verhältnismäßig heiter und optimistisch und erfährt durch die Erkrankungen keine wesentliche Einbuße. Depressive Verstimmungen sind in den letzten Jahren häufiger, sie sind zum Teil durch Lebensfaktoren bedingt, zum Teil aber auch Ausdruck einer erhöhten Reizbarkeit und inneren Beunruhigung.

Der Wartegg-Zeichentest (RENNER) ergab: Die Antriebsenergien sind in die Außenwelt gerichtet. Die Patientin ist aufgeschlossen und zeigt Bereitschaft, sich unterzuordnen. Sehnsucht nach Geborgenheit wird deutlich. In den Gestaltungen herrschen Sachlichkeit und Nüchternheit vor. Ein Mangel an Gefühl und Phantasie, der als Triebschwäche zu deuten ist, fällt auf.

Verstandesanlagen: Im freien Gespräch und auf gezielte Fra-

gen zeigt die Patientin rasche und gründliche Auffassungsgabe. Ihr Denkvermögen schien dabei geordnet, sachlich und anschaulich, ihr Gedächtnis zuverlässig, ihre Kritikfähigkeit wenig differenziert.

Stellung zu anderen Menschen: Die Patientin ist kontaktfreudig und anpassungsfähig. Sie wird von ihrer Familie verantwortungsbewußt, hilfsbereit und geschickt geschildert. Die 26-jährige besitzt noch eine ungewöhnlich starke gefühlsmäßige und moralische Bindung an Elternhaus und Kirche.

Das Verhältnis zum anderen Geschlecht ist auffallend indifferent (kühl). Im Alter von 17 Jahren seien zwar sexuelle Wünsche vorhanden gewesen, denen sie aber aus moralischen Gründen nicht nachgegeben habe. Im Alter von 20 Jahren sei sie mit einem 10 Jahre älteren Mann verlobt gewesen, sie habe jedoch keine erotisch-sexuellen Bindungen eingehen wollen.

Roentgenaufnahmen

Schädel: Keine Veränderungen der Knochenstruktue und normale Form. -- Sella turcica: ballonförmige Ausweitung der knöchernen Sella. Der Längsdurchmesser ziemlich stark über dem Durchschnittswert (Abb. 4), die Form ist annähernd quer oval. Wohl ist die Kontur im oberen Bereich der Hypophyse weniger scharf konturiert, für destruktive Veränderungen jedoch kein ausreichender Befund. Die Processi clinoidei nicht roentgenologisch manifest verändert (Abb. 6).

Maße der Sella turcica bei der Patientin (Abb. 4):

Längsdurchmesser	: 20 mm	(normal: 12 bis 15 mm)
Tiefe	: 16 mm	(normal: 10 bis 12 mm)
Laterale Sella-profilfläche	: 75 mm^2	(normal: 33 bis 68 mm^2) Normale Schwankungsbreite nach MARX und BOKELMANN.

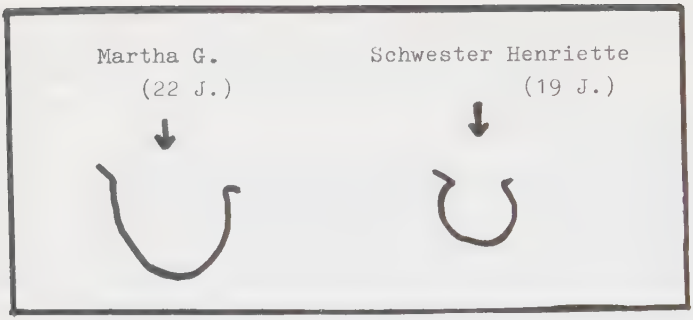


Abb. 4 Größenvergleich der Sella turcica nach Roentgenaufnahmen.

Nebenhöhlenübersicht: annähernd symmetrische Anordnung der Nasennebenhöhlen mit seitengleicher Transparenz. Verbiegung des Septum nasi.

Thorax: Herz- und Lungenbefund altersgemäß. Keine Hilusveränderungen.

Lendenwirbelsäule in 2 Ebenen: Geringe Skoliose der LWS und BWS. Die Lordose erscheint nach dem Seitenbild etwas verstärkt. Kein Nachweis stärkerer degenerativer Veränderungen, kein Nachweis von Anlageanomalie. Regelrechte Knochenstruktur.

Intravenöses Pyelogramm: Gute seitengleiche Ausscheidung der Kontrastmittel. Bds. normale Kelchsysteme und normale ableitende Harnwege.

Retropneumogramm: Rechte Nebennierenloge ausreichend zu übersehen, Nebenniere leicht vergrößert. Auf der linken Seite eine Vergrößerung der Nebenniere nicht sicher auszuschließen. (Abb. 7).

Laborbefunde

Blutstatus: Hb: 10,8 g %, Erythrocyten: 4,2 Mill., Leukocyten: 9750, im Differentialblutbild: relative Lymphocytose von 46 %. BKS: 15/34.

Urinstatus: Eiweiß: positiv, Esbach: 0,2 bis 0,8 ‰. Im Urinsediment: massenhaft Erythrozyten pro Gesichtsfeld, vereinzelt Leukozyten, gelegentlich granulierte oder hyaline Zylinder.

Elektrophorese: Gesamteiweiß: 6,66 g %, davon Albumin: 57,0 %, -Globulin: 4,0 %, -Globulin: 9,0 %, -Globulin: 14,0 %, -Globulin: 16,0 %.

Blutungs- und Gerinnungszeit nicht verändert.

Anorganisches Serumphosphat: 4,4 mg % (s. Abb. 9).

Doppelte Glucosebelastung nach Staub-Traugott:

Nüchternwert:	124 mg %		
nach 30 Min.:	136 mg %	nach 120 Min.:	162 mg %
nach 60 Min.:	147 mg %	nach 180 Min.:	109 mg %
nach 90 Min.:	154 mg %	nach 240 Min.:	91 mg %.

Grundumsatz: + 4 %.

Radiojodtest: normale Speicherung (47 % in 48 Std.), kein Anhalt für Hyperthyreose.

Verdünnungs- und Konzentrationsversuch nach Volhard: regelrechte Verdünnung und Konzentration bis 1030 spez. Gew.

Clearence-Untersuchung:	Inulin-Clearence	: 797 ml/min/1,73 m^2
	Endogene Kreatin-Clearence	: 96 ml/min/1,73 m^2
	Effektiver Nierenplasmastrom	: 431 ml/min/1,73 m^2
	Nierengesamtdurchblutung	: 737 ml/min/1,73 m^2
	Filtrationsfraktion	: 0,184

Geringgradige, parallel ausgeprägte Verminderung des Glomerulusfiltrates und der Nierendurchblutung. Die Harnkonzentrierung nicht signifikant gestört.

Thorn-Test: (20 I.E. ACTH i.v.): Abfall der Eosinophilen innerhalb 4 Stunden um 100 % der Ausgangswerte.

Hormonbefunde: Ausscheidung der 17-Ketosteroide: 19 bis 25 mg/die. Ausscheidung der 17-Hydroxycorticoide: 1,5 bis 2,5 mg/die (Abb. 10). Im ACTH-Test (25 I.E. ACTH i.v.) stiegen die 17-Ketosteroide - bezogen auf ihren Ausgangswert - um 100 % an, die 17 Hydroxycorticoide um 50 %. Im Hemmtest mit Dexametason (6 mg innerhalb von 3 Tagen): Abfall der 17-Ketosteroide auf 10,3 mg/die. -- Die Oestrogene im Harn: 16 bis 30 /Tag, Pregnandiol: 0,9 mg/Tag.

Spezialuntersuchungen

Ophthalmologischer Befund der Univ. Augenklinik München: Sehschärfe: bds. volles Sehvermögen in Bezug auf Form und Größe. Gesichtsfeld: bds. normale Gesichtsfeldgrenzen, keine Skotome. Augenbewegung: Motilität: o.B. Brechende Medien: bds. klar. Augenhintergrund: Papille bds. normal gefärbt und begrenzt, Gefäße der Macula o.B.

Befund der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Univ. München: mittelgradige Mittelohrschwerhörigkeit rechts (Tubenkatarrh). Eine Innenohrschwerhörigkeit war nicht nachweisbar.

Gynäkologischer Befund: der Univ. Frauenklinik I München: Starker Muldendamm. Introitus vaginae sehr eng. Hymen intactus. Rectal tastet man ein kleines Gebilde, das dem Uterus entspricht und das etwa gut kirschgroß ist. Diagnose: sekundäre Amenorrhoe mit Hirsutismus und starker Genitalhypoplasie. Der vaginal-cytologische Befund zeigt eine sehr starke bakterielle Cytolyse und eine mittlere Proliferation. Möglicherweise androgener Einfluß.

Kernmorphologischer Befund: weiblich. Karyogramm: 44/XX (Abb. 11).

Das Elektroencephalogramm zeigt in Ruhe und Hyperventilation keine Anomalien oder Herdzeichen, sondern eine etwas unregelmäßige Grundtätigkeit und vereinzelt langsame Wellen, wie sie bei basalen Prozessen vorkommen.

Carotisangiographie: (rechts) kein Anhalt einer suprasellären Ausbreitung eines Hypophysentumors. Die Gefäße verlaufen normal, insbesondere die pars circularis der Art. cerebri anterior.

Rheogramm beider oberer Extremitäten: kein Anhalt für eine Durchblutungsdifferenz oder Durchblutungsstörung.

Histologischer Befund der Nierenbiopsie (Pathol.-Anatom.-Institut der Univ. München): Die Glomerula zeigen keine Kernvermehrung entsprechend einer akuten Glomerulonephritis oder Veränderungen, die für eine chronische Glomerulonephritis sprechen können. Die Tubulusepithelien sind zum Teil geschwollen, es finden sich fädige Eiweißniederschläge im Lumen. Keine Schaumzellen (Abb. 8).

4. Diagnose

I. Chronische Nephropathie mit Albuninurie und Haematurie.
II. Mittelohrschwerhörigkeit rechts.
III. Eosinophiles Hypophysenadenom mit Akromegalie.
IV. Postpuberales adrenogenitales Syndrom mit Nebennierenhyperplasie.

13 Jahre

16 Jahre

18 Jahre

22 Jahre

Abb.5: Photographien der Patientin Martha G., erste akromegale Veränderungen im Alter von 18 Jahren.

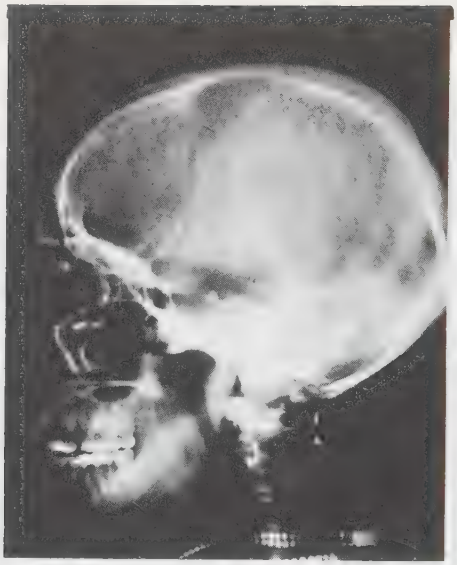


Abb.6:Roentgenaufnahme der sella turcica der Patientin Martha G.

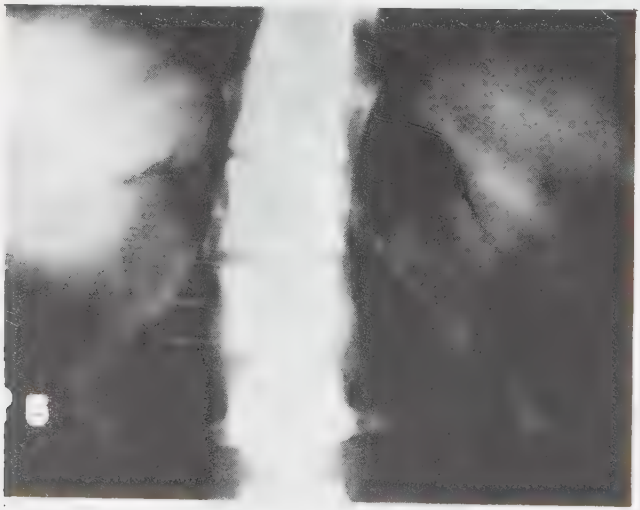


Abb.7:Darstellung der Nebennieren im Retropneumogramm bei der Patientin Martha G.

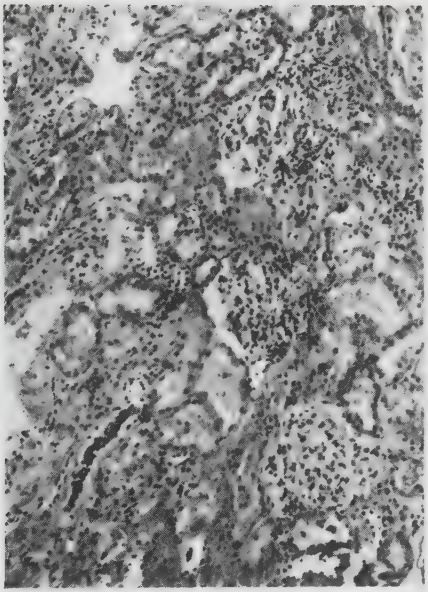


Abb.8:Martha G.,Nierenbiopsie (Dr.Edel)
Histologischer Befund:Tubulusepithelien zum Teil geschwollen,fädige Eiweißniederschläge im Lumen der Tubuli.

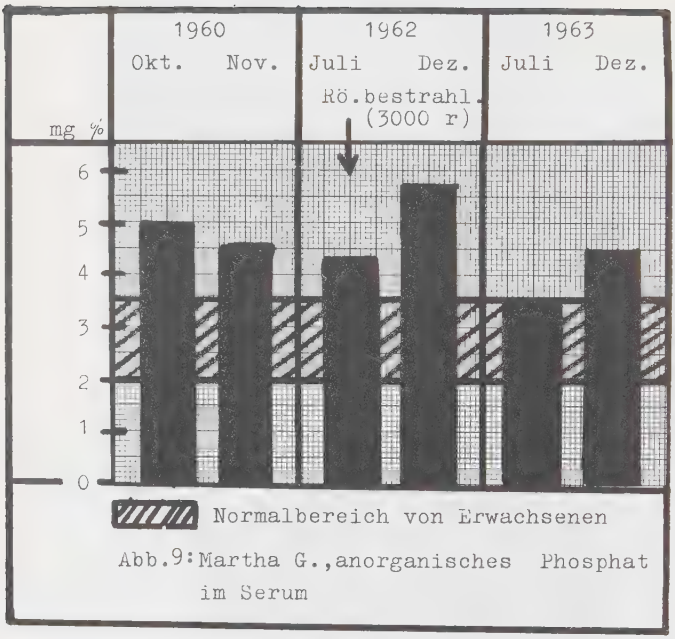
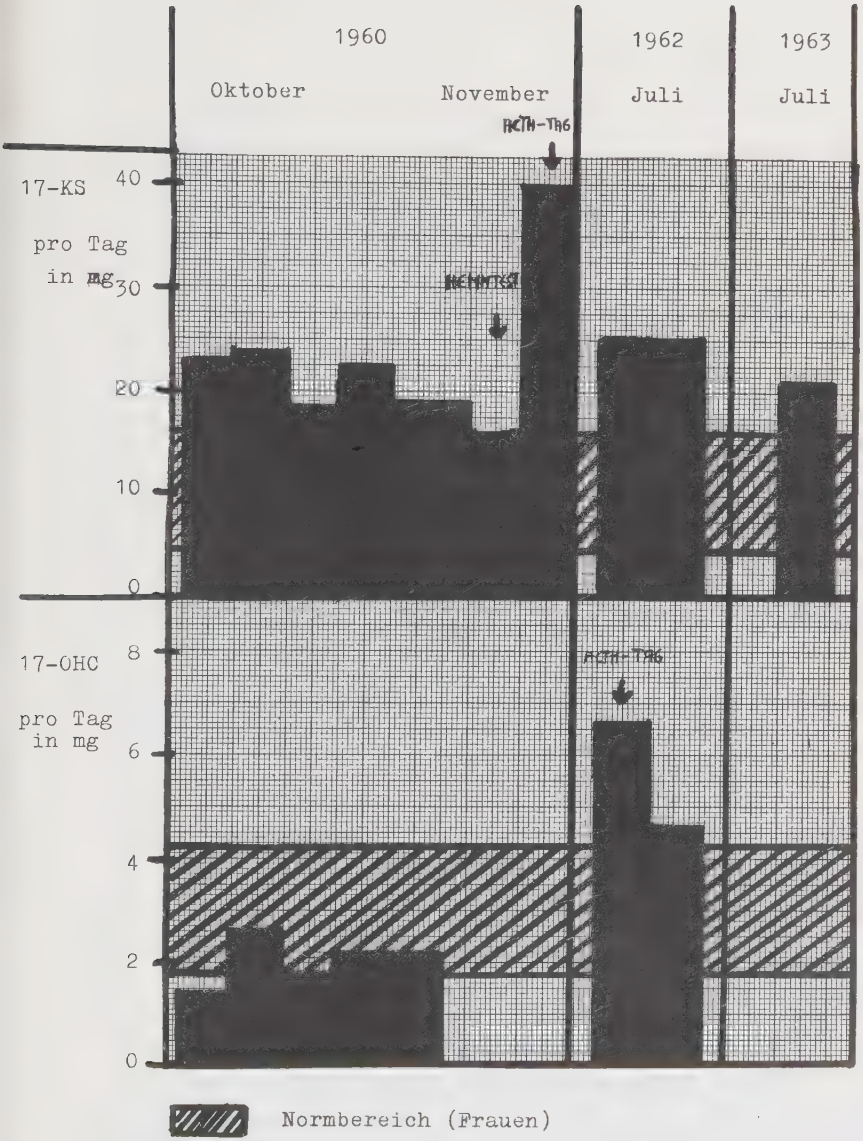


Abb.9: Martha G., anorganisches Phosphat im Serum



17-KS = 17-Ketosteroide, 17-OHC = 17-Hydroxycorticoide

Abb. 10: Steroidwerte im Harn bei der Patientin Martha G.

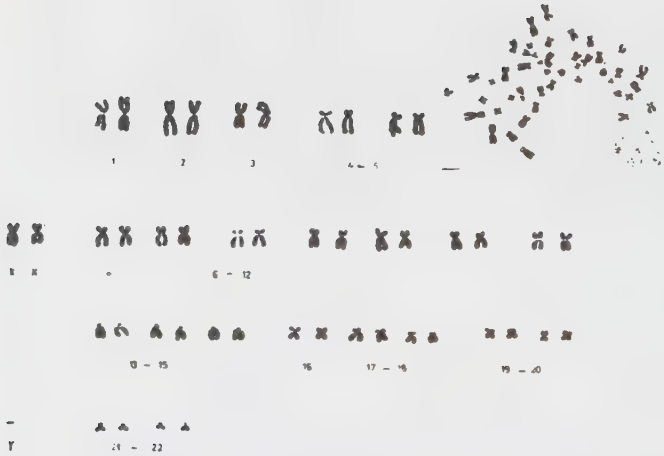


Abb.11 :(Hämatologisches Institut Prof.Dr.Stich, Dr.Back)Karyogramm der Patientin Martha G. Chromosomenkonstellation 46/XX.

5. Verlauf

1962 wurde bei der Patientin eine Röntgenpendelbestrahlung der Hypophyse mit insgesamt 3000 r durchgeführt.

Halbjährliche Kontrollen ergaben unverändert erhöhte Serumphosphatwerte.

Die Bestrahlung hatte keinen Einfluß auf die Überproduktion von androgenen Hormonen, die weiterhin (mit über 20 mg/Tag 17-Ketosteroiden) erhöht war. Es wurde deshalb für die Dauer von 14 Monaten eine Hemmtherapie mit Dexamethason (0,5 mg tgl.) durchgeführt und die Ausscheidung der 17-Ketosteroide auf Normalwerte gesenkt (Abb. 11). Die sekundäre Amenorrhoe der Patientin blieb bestehen, der Hirsutismus hat sich trotz der Therapie noch leicht verstärkt.

Röntgenkontrollen der Sella ergaben im Vergleich zu den vorhergehenden Aufnahmen einen unveränderten Befund - ohne Anhalt für ein expansives Tumorwachstum.

Sehprüfung: keine Visusveränderung, keine Einschränkung des Gesichtsfeldes.

D. DISKUSSION

Zuerst werden die Diagnosen begründet und die einzelnen Krankheitsbilder diskutiert. Es folgt dann die Erörterung aetiologischer Faktoren und möglicher pathologischer Zusammenhänge.

1. Zum Alport-Syndrom

Die anamnestischen Angaben und die erhobenen Befunde, einschließlich der Ergebnisse der Nierenfunktionsprüfungen, weisen auf eine "chronische Nephropathie" bei der Patientin hin.

Die klinischen Zeichen der Nephropathie sind: konstante Albuminurie, im Sediment Erythrocyten, Leukocyten, granulierte

und hyaline Zylinder. Der Blutdruck mit 150/100 mm Hg ist leicht erhöht. Die Funktionsproben der Niere nach dem Volhard-Versuch ergaben normale Werte, die Clearence-Untersuchungen zeigten jedoch bereits eine geringgradige Einschränkung der Glomerulusfiltration und der Nierendurchblutung. Die Nierenbiopsie ergab eine teilweise Schwellung der Tubulusepithelien und fädige Eiweißniederschläge im Lumen der Tubuli. Das histologische Bild der Niere gleicht anderen Beobachtungen beim Alport-Syndrom, die meist uncharakteristisch und sehr variabel sind.

Differentialdiagnostisch könnte auch an eine chronische Glomerulonephritis und auf Grund des histologischen Befundes an ein nephrotisches Syndrom gedacht werden. Die Erkrankung ist aber bei mehreren Familienangehörigen aufgetreten. Dies spricht gegen eine der erwähnten klassischen Nierenerkrankungen. Auch der Verlauf schließt eine Glomerulonephritis oder ein nephrotisches Syndrom aus. Denn während der mehrjährigen Beobachtungsdauer hat sich der Nierenbefund nicht wesentlich verändert.

Die Familienanamnese weist dagegen auf eine erbliche Nephropathie mit Schwerhörigkeit hin. Es handelt sich bei der Patientin demnach um eine leichte Form des Alport-Syndroms, wie sie bei weiblichen Erbmalsträgern beobachtet wird. Die chronische Nephropathie ist jetzt kompensiert. Das Befinden der Patientin ist dadurch nicht beeinträchtigt.

Eine Mittelohrschwerhörigkeit, die bei der Patientin festgestellt wurde, ist beim Alport-Syndrom bisher nicht beschrieben worden und stellt hier offenbar einen Nebenbefund dar. Eine Innenohrschwerhörigkeit liegt nicht vor. Aber nur bei etwa 50 % der Erkrankten ist eine Innenohrschwerhörigkeit nachweisbar und zudem überwiegend beim männlichen Geschlecht.

Ein wesentlicher Punkt zur Diagnose: "Alport-Syndrom" ist

das familiäre Auftreten der chronischen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit. Diese Symptome sind ausgeprägt bei den Brüdern und der Mutter der Patientin.

Der ältere Bruder, Fritz G., starb mit 13 Jahren an Urämie. Die "chronisch-progressive Nephropathie" war durch Albuminurie und Haematurie gekennzeichnet. Die Art der Schwerhörigkeit war nicht eindeutig bestimmbar und der Untersuchungsbefund legt die Annahme eines Mischtyps aus Innen- und Mittelohrschwerhörigkeit nahe.

Auch der jüngere Bruder, Rudolph G. leidet seit dem 5. Lebensjahr an einer "chronischen Nephropathie" mit Erythrocyturie und Albuminurie. Gleichzeitig besteht eine mittelgradige Innenohrschwerhörigkeit.

Die Mutter (3) leidet ebenso wie ihre beiden Söhne an einer "chronischen Nephropathie", die mit Albuminurie und Erythrocyturie einhergeht. Die Innenohrschwerhörigkeit ist am ehesten einer Kombination von cochleo-apicalem und cochleo-basalem Typ zuzuordnen.

Der Vater (2) der Patientin hat zwar auch eine Albuminurie, jedoch handelt es sich hier - durch wiederholte Untersuchungen bestätigt - um eine orthostatische Albuminurie. Die Art der Störung und das Auftreten erst in höherem Alter ohne klinische Symptome sind atypisch für eine Nephropathie, wie sie beim Alport-Syndrom beschrieben wird. Eine Schwerhörigkeit liegt nicht vor.

Die Großmutter väterlicherseits (Person 5 des Stammbaumes) ist seit dem mittleren Alter schwerhörig, sie ist jedoch nie nierenleidend gewesen.

Obwohl der Großvater väterlicherseits (8) an "Nierenentartung" starb, spricht das relativ hohe Alter des Mannes (51 Jahre) gegen die Diagnose Alport-Syndrom, da nach den Literaturangaben die männlichen Erbmalsträger des Syndroms in der

Regel vor dem 20. oder 30. Lebensjahr sterben.

In der Familie des Vaters der Patientin sind also keine sicheren Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Alport-Syndroms vorhanden, so daß der Vater als Überträger des Leidens ausgeschlossen werden kann.

Dagegen sind die Symptome der chronischen Nephropathie und Innenohrschwerhörigkeit bei der Mutter der Patientin ausgeprägt, sie ist Trägerin der Anlage. - In der Familie der Mutter wird man weitere Erbmalsträger vermuten, jedoch waren andere Fälle nicht zu explorieren.

Ein Beitrag über den Erbmodus des Alport-Syndroms ist durch die vorliegende Beobachtung bei der Familie G. nicht möglich. Es ist lediglich eine direkte Vererbung der Mutter auf die Kinder festzustellen. Im übrigen stimmen unsere Befunde mit den Untersuchungen von SHAW und Mit. und COHEN und Mit. überein: Bei den weiblichen Erbmalsträgern (in unserem Fall: Mutter der Patientin) sind mehr als 50 % der Nachkommen beiderlei Geschlechts erkrankt. Auch in der Familie G. sind 60 %, nämlich 3 von 5 Kindern, von dem Leiden befallen.

Die bei den 4 Personen nachgewiesene Nephropathie ist in ihrer Symptomatologie sehr ähnlich, jedoch im Grad ihrer Ausbildung verschieden, je nachdem ob eine weibliches oder männliches Individuum betroffen ist.

Von Interesse für die Aetiologie des Alport-Syndroms ist der kernmorphologische Befund, der in unserem Fall zum erstenmal vorliegt. Er zeigt einen normalen weiblichen Karyotyp, 44/XX (Abb. 12). Keine abnormen Veränderungen der Chromosomen nachweisbar.

2. Zur Akromegalie

Symptome. Folgende Kardinalsymptome kennzeichnen die Akromegalie unserer Patientin: Vergrößerung der Akren, Kopfschmerzen, Menstruationsstörungen, tiefe Stimme und eine diffuse

Struma. Der anorganische Serumphosphor ist erhöht. Das Röntgenbild zeigt eine vergrößerte und ballonierte sella turcica. Außerdem finden sich im Elektroencephalogramm Hinweise auf einen basalen Prozeß.

Krankheitsbeginn. Sowohl anamnestische Angaben wie auch Vergleiche von Photographien der Patientin aus früheren Jahren legen die Annahme nahe, daß die Akromegalie mindestens seit dem 18. Lebensjahr besteht (Abb. 5). Erfahrungsgemäß ist das Wachstum von eosinophilen Hypophysentumoren bei Akromegalen ausgesprochen langsam, so daß im allgemeinen die Diagnose erst mehrere Jahre nach Krankheitsbeginn gestellt wird (GORDON).

Die meisten Autoren geben als Frühsymptom der Akromegalie Menstruationsstörungen an (GORDON, HAMWI, DANOWSKI, FISCHER). Auch bei unserer Patientin trat die Oligomenorrhoe schon im 18. Lebensjahr auf. Jedoch kann der Krankheitsbeginn auf Grund dieses Symptoms nicht eindeutig bestimmt werden, da fast zum gleichen Zeitpunkt ein adrenogenitales Syndrom auftrat, das ja ebenso zu Menstruationsstörungen führt.

Aktivität der Akromegalie. HAMWI und Mit. haben folgende Anhaltspunkte für die Aktivität des Wachstumshormons (Somatotropes Hormon = STH) zusammengestellt:

1. progressives Spitzenwachstum
2. progressive Gesichtsfeldausfälle
3. Kopfschmerzen
4. kürzlicher Beginn oder Verschlimmerung eines Diabetes mellitus
5. Erhöhung des Serumphosphors.

Bei unserer Patientin ist das progressive Spitzenwachstum in den letzten Jahren durch Anamnese und Photographien belegt. Kopfschmerzen traten hauptsächlich in den Jahren 1959 und 1960 auf. Außerdem ergab die Bestimmung des Serumphosphors

von 1960 bis heute (1965) erhöhte Werte. Diese Befunde deuten auf eine dauernde Überproduktion des STH bei unserer Patientin hin.

Symptome und assoziierte Erkrankungen. HAMWI und Mit. berichteten über 30 Fälle von Akromegalie, GORDON und Mit. veröffentlichten ihre Befunde bei 100 Fällen. In Abb. 13 sind die von den beiden Autoren angegebenen Symptome und Begleiterkrankungen im Vergleich zu unseren eigenen Befunden zusammengestellt.

Aus den oben genannten Veröffentlichungen geht hervor, daß die Symptome bei Akromegalie außerordentlich variabel sind. Zwischen dem Grad des Spitzenwachstums und der Art und Häufigkeit der Begleitsymptome bestehen keine Beziehungen.

Für unseren Fall ist es aufschlußreich, daß Nebennierenrindenfunktionsstörungen relativ selten sind. Eine Überfunktion der NNR (gemessen an den 17-Ketosteroiden) tritt bei den 30 Fällen von HAMWI überhaupt nicht auf, bei den 100 Fällen (48 Männer, 52 Frauen) von GORDON 6 mal. Davon waren drei Personen Frauen, von denen eine einen Hirsutismus hatte. Bei dieser Patientin wurden leider die Steroidwerte im Harn, insbesondere die Ausscheidung der NNR-Hormone, nicht untersucht.

Bei den beiden von HAMWI beschriebenen Fällen mit Pyelonephritis liegt offenbar eine unabhängige Begleiterkrankung vor.

Deutung der Befunde. Die sella turcica der Patientin ist auf allen Röntgenaufnahmen vergrößert und balloniert. Die genaue Messung ergibt sowohl für den Längsdurchmesser wie für die Tiefe Werte, die um die Hälfte bzw. ein Viertel der Normalwerte erhöht sind. Auch der Größenvergleich mit der knöchernen Sella der Schwester zeigt fast eine Verdoppelung der lateralen Sellaprofilfläche (Abb. 4).

	HAMWI (30 Fälle) in %	GORDON (100 Fälle) in %	Pat. Martha G.
Spitzenwachstum	100	100	+
erhöhtes Serumphosphat	90	14	+
"inaktive Akromegalie" nach Bestrahlung	60	80	-
Sellaerweiterung	85	?	+
Kopfschmerzen	75	50	+
Sehstörungen	40	39	-
Müdigkeit	60	?	-
Arthritis	74	29	-
Hypertonus	37	18	-
Menstruationsstörungen	53	33	+
Libidoverlust	35	19	+
Schweißausbrüche	45	viele	+
Struma	25	24	+
Hyperthysreose	3	3	-
Exophthalmus	3	6	+
latenter Diabetes	23	29	+
manifester Diabetes	13	18	-
NNR-Unterfunktion	6	3	-
NNR-Überfunktion		6	+
Hirsutismus		1	+
Galaktorrhoe		2	-
Tumoren (außerhalb der Hypophyse)	20		-
Nierensteine		6	-
chron. Nephropathie	6		+
congenitale Aplasie der Nieren	3		-

Abb. 13: Häufigkeit von Symptomen und Begleiterkrankungen bei Akromegalie.

Wider Erwarten besteht keine direkte Beziehung zwischen Größe des Türkensattels und Größe bzw. Gewicht und Volumen der Hypophyse (BOKELMANN, MARX). Bei Akromegalen sind Vergrößerungen der Sella jedoch ein wichtiger Hinweis auf Hypophysenveränderungen. In 95 % der Fälle von Akromegalie ist die Sella pathologisch verändert, in 90 % ist die Sella balloniert. In der Mehrzahl der Fälle besteht ein eosinophiles Adenom auf (WEISSBECKER. Abb. 13). Selten entwickelt sich das Krankheitsbild einer Akromegalie bei eosinophilem-chromophobem Mischtumor und noch seltener bei chromophobem Adenom oder einem Carzinom des Hypophysenvorderlappens.

Wir können in unserem Fall mit großer Wahrscheinlichkeit ein eosinophiles Adenom annehmen. Druckusuren an der knöchernen Sella liegen nicht vor, das könnte für die Gutartigkeit der Geschwulst und für ihre Wachstumsrichtung sprechen.

Die rein intraselläre Lage des Adenoms wird durch den normalen Gefäßverlauf bei der Carotisangiographie wahrscheinlich. Auch jegliches Fehlen von Sehstörungen (kein Gesichtsfeldausfall), die bei suprasellärem Tumor grundsätzlich nachweisbar sind (FISCHER), schließt bei unserer Patientin eine Ausbreitung des Adenoms außerhalb der Hypophyse aus.

Das Spitzenwachstum bei der Patientin ist unverkennbar, jedoch im Vergleich mit Veränderungen bei jahrzehntelang bestehender Akromegalie, noch mäßig ausgeprägt. Das Längenwachstum nach dem 19. Lebensjahr weist auf einen Krankheitsbeginn vor dem Epiphysenschluß hin. Der endgültige Epiphysenschluß wird in der Regel bei Frauen um das 20. Jahr beobachtet, bei unserer Patientin ist er erst mit 23 oder 24 Jahren erfolgt. Als Grund für den verspäteten Epiphysenschluß kann die verstärkte STH-Ausschüttung gelten, da die endgültige Verknöcherung durch dieses Hormon direkt gehemmt wird (LABHARD). Welche Wirkung dabei den Geschlechtshormonen zukommt, kann in unserem Fall nur vermutet werden (Verminderung der Oestrogene: verlangsamter

Epiphysenschluß), da die Hormonverhältnisse in dieser Zeit nicht bestimmt wurden. - Infolge der eiweißanabolen Wirkung des STH kommt es zu einem vermehrten Wachstum der Stützgewebe, des Skeletts und des Bindegewebes. Ist die eigentliche Wachstumsperiode abgeschlossen, dann greift das Hormon an den Knorpelknochengrenzen an und steigert das appositionelle Wachstum. Es kommt zur periostalen Anlagerung einer überschüssigen Knorpelbildung.

Auch das Einschlafen der Hände und Paraesthesien sind häufige, in ihrer Pathogenese noch ungeklärte Symptome der Akromegalie. Durst, Polyurie, starke Schweiße, gestörter Schlaf und positiver Dermographismus weisen auf die Beteiligung des vegetativen Nervensystems hin.

Die doppelte Zuckerbelastungskurve zeigte einen höheren 2. Gipfel und sank verzögert ab. Der zweite Gipfel war mit 170 mg % noch nicht pathologisch erhöht, jedoch weist der Befund auf einen latenten Diabetes mellitus hin. Dieser Praediabetes bei Akromegalen ist hypophysär bedingt. Die meisten Autoren (DANOWSKI, FISCHER, RICHARTSON, HAM, HOUSSAY, HAIST) nehmen heute an, daß der Diabetes mellitus bei Akromegalie durch eine Hemmung der Insulinwirkung im Gewebe zustande kommt. Die Folge ist ein Erschöpfungsdiabetes entweder durch erhöhte Nachfrage nach Insulin oder durch direkte Stimulierung der beta-Zellen durch das Wachstumshormon. Ein Praediabetes kann zu einem manifesten Diabetes werden, wobei die Akromegalen häufiger betroffen werden, die in ihrer Familie Diabetes-Fälle aufweisen (DANOWSKI).

Ferner besteht bei der Patientin ein Exophthalmus, den man bei Akromegalie relativ selten beobachtet (Abb. 13). Er wird auf eine Volumzunahme des retrobulbären Gewebes zurückgeführt. Ursächlich konnte ein "Exophthalmus produzierender Stoff" = EPS nachgewiesen werden, der unabhängig von der Thyreotropinsekretion ist. Die Frage, ob EPS bei Akromegalie vermehrt aus-

geschüttet wird, muß offen bleiben.

Der Grundumsatz bei unserer Patientin ist nicht erhöht. Ein erhöhter Grundumsatz bei Akromegalie ist nach neueren Untersuchungen Ausdruck eines Hypermetabolismus ohne Hyperthyreose (MC CULLAGH und Mit.), also kein thyreogenes Phänomen (JORES und NOWAKOSKI). Die bei unserer Patientin bestehende Struma ist eine euthyreote Struma, eine Folge der allgemeinen Wachstumswirkung durch STH.

Die Ausscheidung und der Blutspiegel der Nebennierenrindenhormone werden bei der Akromegalie meist im Normbereich, aber in einigen Fällen erniedrigt und selten erhöht gefunden (FISCHER, GORDON, HAMWI). MARKS und SUMMERS wiesen bei Patienten mit Akromegalie eine verminderte "Hypophysen-Nebennierenrinden-Reserve" im ACTH-Test nach.

Unsere Patientin hat dagegen eine stark erhöhte Ausscheidung der 17-Ketosteroide und eine relativ niedrige 17-Hydroxycorticoidausscheidung (im unteren Normbereich). Die Befunde weisen auf eine vermehrte Androgenproduktion der NNR hin und müssen im Zusammenhang mit einem adrenogenitalen Syndrom betrachtet werden.

Störungen der Periode bei der Akromegalie beruhen auf Verminderung oder Ausfall der Gonadenfunktion. Der Mangel an weiblichen Geschlechtshormonen ist auch Ursache für die ungenügende Ausbildung des weiblichen Habitus und der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale. Sexualitätsstörungen werden bei 30 bis 80 % der Akromegalen beobachtet (GORDON, HAMWI, FISCHER, OBERDISSE und TÖNNIS). Es ist nicht sicher, ob die gonadotropinbildenden Zellen wegen ihrer exponierten Lage an der Außenfläche der Hypophyse (GRIESBACH und Mit., KRAILER) besonders leicht geschädigt werden oder ob Kreislaufstörungen im Bereich der Adenohypophyse, Infundibulum und tuber cinereum ursächlich von Bedeutung sind (FISCHER).

Im Fall Martha G. ist die Oligomenorrhoe vermutlich durch

das Hypophysenadenom bedingt, zur sekundären Amenorrhoe dagegen kam es erst bei bestehendem postpuberalem adrenogenitalem Syndrom.

Psychische Veränderungen. Unsere Patientin leidet unter dysphorischen Verstimmungen und Insuffizienzgefühlen. Auch läßt sie eine psychosexuelle Unreife (bzw. Verminderung der vita sexualis) und eine verstärkte emotionale Abhängigkeit vom Elternhaus erkennen.

Welche dieser psychischen Auffälligkeiten als Symptom der Akromegalie gewertet werden können, ist durch einen Vergleich mit Psychopathien anderer Akromegaler am ehesten bestimmbar. - Bei allen endokrinologischen Erkrankungen ist psychische Beteiligung beobachtet worden. E. BLEULER prägte den Begriff des "endokrinen Psychosyndroms". Nach Untersuchungen von FISCHER ließ das Ausmaß der akromegalen Veränderungen keine engere Beziehung zur Psychopathologie erkennen. Die Akromegalen klagen übereinstimmend über einen Nachlaß ihrer Aktivität und ihres Durchhaltevermögens. Abrupte dysphorische Verstimmungen, unberechenbare Reizbarkeit und ein ungewohnt mißtrauisches Verhalten wurden von der Umgebung verzeichnet. In der Exploration war eine matte Schwunglosigkeit vordergründig. Bei psychologischen Tests machte sich bei manchem eine abwehrende Haltung oder übergroße Genauigkeit und Insuffizienzgefühle bemerkbar.

Bei unserer Patientin bestehen mit dem obigen übereinstimmend Stimmungsschwankungen und Insuffizienzgefühle. Jedoch ist statt Schwunglosigkeit eher eine starke Aktivität zu finden, worür die Virilisierung eine Erklärung bieten könnte.

3. Zum postpuberalen adrenogenitalen Syndrom

Symptome: Viriler Habitus, ausgeprägter Hirsutismus, tiefe Stimme, sekundäre Amenorrhoe und vermehrte Ausscheidung von

Androgenen im Urin. Im Retropneumogramm Nebennierenhyperplasie.

Krankheitsbeginn. Da es sowohl bei der Akromegalie wie bei einem postpuberalen adrenogenitalen Syndrom (AGS) zu einer sekundären Amenorrhoe kommt, geben lediglich die ersten Anzeichen von Hirsutismus Anhaltspunkte über den Krankheitsbeginn.

Schon mit 16 Jahren ließ sich die Patientin die verstärkte Behaarung an den Armen entfernen. Damals war jedoch noch der weibliche Schambehaarungstyp ausgebildet. Im Alter von 20 Jahren wurde mit beginnendem Bartwuchs der Hirsutismus manifest. Im 22. Lebensjahr wurde erstmals eine vermehrte Androgenausscheidung nachgewiesen. Der Hirsutismus verstärkte sich trotz der im weiteren Verlauf der Erkrankung durchgeführten therapeutischen Maßnahmen.

Das Manifestationsalter der postpuberalen AGS liegt meist zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr (KARL). Dies entspricht unserem Befund.

Heredität und postpuberales AGS ? In der Familie der Patientin bestand bei einer Person (im Stammbaum: Schwester von 4) ein Hirsutismus. Diese Frau fiel schon mit 20 oder 30 Jahren durch einen männlichen Habitus und Bartwuchs auf. Ihre Ehe blieb kinderlos. Weitere Angaben fehlen.

Beide Schwestern der Patientin haben eine Hypertrichose, besonders an den Extremitäten. Außerdem werden Dysmenorrhoe und Unregelmäßigkeiten der Menses angegeben. Eine vermehrte Androgenausscheidung liegt jedoch bei beiden Geschwistern nicht vor.

Ob das postpuberale AGS immer erworben ist oder auch erblich sein kann wie das kongenitale AGS, ist noch nicht geklärt. Eine mögliche Vererbung diskutieren GREEN und Mit. am Beispiel zweier Geschwister, bei denen sich die mit Hochdruck einhergehende Form des AGS erst nach der Pubertät manifestierte. Bei

vielen Fällen des postpuberalen AGS legen eine Reihe von Befunden die Vermutung nahe, daß es sich um eine kongenitale Form ohne Störung der Cortisolproduktion handeln könnte (KARL). Diese Auffassung unterstützen auch beobachtete Übergangsformen von kongenitalem zum erworbenen AGS.

Die Frage der Heredität des postpuberalen AGS bei unserer Patientin muß offen bleiben, wenn wir auch eine Erblichkeit in Übereinstimmung mit der Auffassung einiger Autoren und im besonderen auf Grund unserer Familienanamnese mit dem Symptomenkomplex: labiler Zyklus, Dysmenorrhoe, Hypertrichose und Hirsutismus, vermuten können.

Deutung der Befunde. Bei der Patientin ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Mittel auf 20 mg/Tag erhöht. (Normalwert: 6 - 16 mg/Tag) Bezogen auf den mittleren Normalwert beträgt die Ausscheidung von Androgenen bei der Patientin im Mittel etwa das Doppelte. Die 17-Hydroxycorticoide sind dagegen mit 2 mg/Tag im Mittel an der unteren Grenze der Norm. - Beim ACTH-Test (25 I.E. ACTH i.v.) stiegen die 17-Ketosteroide auf 40 mg/Tag, also um 100 % an. Die 17-Hydroxycorticoide stiegen dabei auf 6,6 mg/Tag (um etwa 300 %). Während der Anstieg der 17-Hydroxycorticoide auf ACTH der Norm entsprechend erfolgt, ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide unter der Stimulierung der NNR mit ACTH übermäßig gesteigert (normal: etwa 30 % der Ausgangswerte). - Dieser überschießende Anstieg der 17-Ketosteroide weist auf eine außergewöhnlich hohe Ansprechbarkeit der Androgenbildung der NNR hin. - Der Thorn-Test fiel positiv aus: nach intravenös injiziertem ACTH waren eosinophile Zellen nach 6 Stunden im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar. Dies spricht, ebenso wie die Werte der 17-Hydroxycorticosteroide, für eine normale Stimulierbarkeit der Produktion der Glukocorticoide.

Mögliche Ursachen für eine erhöhte Androgenproduktion bei normaler Glukocorticoidausscheidung sind:

1. Eine primäre Hemmung der Cortisolbildung, die ihrerseits zu einer Überproduktion von ACTH und damit unter Umständen zu einer noch ausreichenden Cortisolproduktion aber gleichzeitig zu einer Überproduktion der Androgene führt (Pathogenese des kongenitalen AGS). Ausdruck dieser Störung wäre eine herabgesetzte Stimulierbarkeit der Glukocorticoide durch ACTH. Dies war jedoch bei unserer Patientin im ACTH-Test nicht nachweisbar.

2. Ein Tumor der NNR mit vermehrter Androgenproduktion konnte durch den extremen Anstieg der 17-Ketosteroide beim ACTH-Test ausgeschlossen werden, da erfahrungsgemäß Androgen-produzierende Tumoren von der übergeordneten Funktion des ACTH unabhängig sind. Auch im Retropneumogramm oder intravenösen Pyelogramm bestand kein Anhalt für einen NNR-Tumor.

3. Ein Androgenproduzierender Ovarialtumor wurde durch die gynäkologische Untersuchung ausgeschlossen.

4. Nach NUGENT und Mit. können Funktionssteigerung und Hyperplasie der NNR durch vermehrte ACTH-Ausschüttung (auch ohne faßbare Erhöhung des ACTH im Blut) verursacht sein. Allerdings muß zur Erklärung der allein erhöhten Androgenproduktion eine gesteigerte Stimulierbarkeit der Zellen, die Androgene bilden, angenommen werden.

Für eine Überproduktion von ACTH bei unserer Patientin spricht außer der NNR-Hyperplasie auch eine verstärkte Hautpigmentierung. Sie ist charakteristisch für eine erhöhte Produktion des Melanophorenstimulierenden Hypophysenhormons (MSH), welches wie beim Mb. Addison mit vermehrter ACTH-Ausschüttung kombiniert ist. Diese Pigmentierung ist bei vielen Fällen von kongenitalem und postpuberalem AGS beschrieben.

Die Vorstellung einer partiellen Hyperplasie der NNR auf Grund vermehrter ACTH-Ausschüttung ist ebenso wenig gesichert wie andere Hypothesen zur Pathogenese des postpuberalen AGS.

PRADER nimmt an, daß es sich dabei in einzelnen Fällen um eine sehr leichte Form des kongenitalen Syndroms handeln könnte, also um eine geringe, kompensierte Cortisolsynthesestörung. DORFMANN hält dagegen eine vermehrte Sekretion von Testosteron für die Ursache der postpuberalen Form des AGS.

Der Hypogonadismus steht nicht nur im Zusammenhang mit der Akromegalie, sondern auch mit dem postpuberalen AGS. Die Hauptsymptome der Gonadenunterfunktion bei unserer Patientin sind Hypogenitalismus und sekundäre Amenorrhoe. Die unterentwickelten Mammae sind Folgen des Mangels an weiblichen und des Überwiegens an männlichen Hormonen.

Die Oestrogenausscheidung im Harn betrug 16 bis 30 /Tag (Normalwerte: 10 bis 36 /Tag), sie war also nicht vermindert. Die Ausscheidung des Pregnandiol, Abbauprodukt des Progesterons, betrug 0,9 mg/Tag (Normalwerte: 0,15 bis 27,15 mg/Tag) und war - bezogen auf den mittleren Normalwert - deutlich erniedrigt.

Der Ausfall der regulären Ovarialfunktion beim postpuberalen AGS wird auf die Hemmwirkung der von der NNR gebildeten Androgene auf die gonadotrope Funktion der Hypophyse zurückgeführt. MIGEON sowie JONES fanden beim postpuberalen AGS keine gonadotrope Aktivität im Harn.

Wie der Hypogonadismus so sind auch tiefe Stimme (Kehlkopfwachstum) und starke Muskelbildung sowie Knochenwachstum und -reifung durch die Wirkung der Androgene und des Wachstumshormon bedingt. Im vorliegenden Fall verstärken sich beide Hormonwirkungen.

Psychischer Befund. Die besonders starke Abhängigkeit der Patientin vom Elternhaus, Ausdruck einer retardierten emotionalen Entwicklung, kann als Symptom des AGS interpretiert werden. Für die Stimmungs- und Appetitsschwankungen hat sowohl das AGS wie die Akromegalie aetiologische Bedeutung.

Erfahrungsgemäß treffen die psychopathologischen Befunde beim kongenitalen AGS abgeschwächt auch für die postpuberale Form des Syndroms zu. Denn die Mehrheit der Mädchen zeigt - trotz Fehlens spezifischer psychischer Veränderungen - eine retardierte emotionale Entwicklung (M. BLEULER). Auch ihre psychosexuelle Entwicklung ist verzögert. In einigen Fällen ist eine Tendenz zu Stimmungsumbrüchen und abrupte Veränderungen des Appetits und der Schlafgewohnheiten offenbar.

Die psychosexuelle Unreife bzw. der Libidoverlust bei unserer Patientin ist nicht allein auf den Ausfall der gonadotropen Hormone zurückzuführen. KIND bringt Beispiele von Frauen, die sich trotz Oestrogenausfall in der sexuellen Sphäre nicht verändert fühlten. Auch FISCHER betont, wie sehr hier gerade bei der Frau eine gewohnte harmonische Partnerbeziehung organische Störungen kompensieren kann. Bei unserer Patientin, die vor ihrer Krankheit keine sexuellen Beziehungen unterhalten hatte, ist dadurch die verringerte Libido hinreichend verständlich.

4. Diskussion der Krankheitszusammenhänge im Fall Martha G.

Zentralnervensystem

In der Familie der Patientin sind neurologische und psychiatrische Störungen häufig.

Der ältere verstorbene Bruder der Patientin hatte "Gesichtsreißen". Die Patientin selbst und ihre beiden Schwestern sind seit früher Kindheit vegetativ labil. Bei der Schwester Hildegard G. wurde vom Psychiater eine Neurose diagnostiziert. Der jüngere Bruder der Patientin hatte als Kleinkind epileptiforme Anfälle, in der Kinderklinik München wurden im 10. Lebensjahr Absencen festgestellt. Die Mutter der Patientin klagt nur über Kopfschmerzen und Nervosität, der Vater dagegen leidet unter grobschlägigem Tremor, Grimmassieren, Blickkrämpfen und choreaähnlichen Armverdrehungen. - Einer der Vorfahren war

schizophren (Bruder von (4), Stammbaum). Ein anderer (4) litt an "nervösem Magenleiden". Eine Schwester von (7) hatte epileptische Anfälle und litt an Platzangst. Ein Bruder von (11) hatte Gesichtsreißen und war ein extrem psychopathischer Sonderling.

Diese kurze Aufzeichnung macht deutlich, daß psychische Störungen und cerebrale Symptome in erster Linie in der Familie des Vaters aufgetreten sind.

Denkbar wäre, daß diese familiären, zentralnervösen Störungen im Zusammenhang mit den endokrinologischen Erkrankungen der Patientin stünden, sie entweder ausgelöst oder verursacht hätten. Ein solcher Mechanismus wird von einigen Autoren (REICHLIN, GANONG und Mit.) vermutet, die auf Grund von Befunden in Tierexperimenten eine neurohormonale Verbindung zwischen Hypophyse und Hypothalamus und vermutlich auch höher gelegenen Zentren nachweisen konnten. Für den Menschen sind diese Hypothesen noch nicht genügend fundiert.

Dagegen ist bekannt, daß bei den Erkrankungen der Hypophyse auch Störungen im Bereich des Hypothalamus auftreten. Hypothalamus und Hypophyse sind in verschiedener Hinsicht funktionell verknüpft. So wird es verständlich, daß sich bei unserer Patientin zu der schon bestehenden Akromegalie vegetative Regulationsstörungen hinzugesellen.

Als wesentliche Ursache der endokrinen Erkrankungen kann das Zentralnervensystem ausgeschlossen werden.

Andererseits sind aber die sekundären vegetativen Regulationsstörungen vermutlich durch Akromegalie und AGS bedingt.

Psyche

Bei der Patientin sind weder dauernde Fehlhaltungen noch ein Zusammentreffen von psychischen Konflikten und Krankheitsbeginn zu explorieren.

Zwar wird die Psychogenese der Akromegalie von E. BLEULER ernsthaft diskutiert, jedoch liegen darüber keine speziellen Untersuchungen vor. So ist die Auslösung dieses Krankheitsbildes durch Angst, Furcht oder einen unlösbaren Lebenskonflikt sehr fragwürdig, besonders wenn Tumoren nachgewiesen werden (KLEINSORGE und KLUMBIES).

Was das postpuberale AGS betrifft, so wird auf Grund der Untersuchungen SELYES über das Adaptationssyndrom die Hypothese der Auslösung dieses Krankheitsbildes durch körperliche oder psychische Belastungen diskutiert. Jedoch ist die Ausscheidung von Androgenen unter schweren Belastungen der verschiedensten Art nicht einheitlich erhöht. Bei leichteren oder rein psychischen Belastungen sind die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse noch widersprechender (HENI). Nur LLOYD und Mit. berichten über die Entwicklung von Hirsutismus nach psychischem Stress.

Im Fall Martha G. sind weder dauernde Stess-Situationen als Faktoren bekannt, noch ist die verstärkte NNR-Überfunktion durch verstärkte ACTH-Sekretion allein erklärbar.

Eine Psychogenese der Erkrankungen kann daher ausgeschlossen werden.

Alport-Syndrom und endokrinologische Erkrankungen

Die Manifestation der chronischen Nephropathie liegt im 12. Lebensjahr der Patientin, 6 Jahre später traten die ersten Symptome der Akromegalie auf. Zeitlich gesehen könnten zwischen Alport-Syndrom, Akromegalie und postpuberalem AGS Zusammenhänge bestehen.

Wenn angenommen wird, daß das Syndrom eine genbedingte Stoffwechselkrankheit ist, die sich durch Anhäufung schädlicher Stoffwechselprodukte auf verschiedene Organsysteme auswirkt (FUHRMANN), so würden sich einerseits die Nieren, ande-

rerseits das Innenohr als besonders anfällig erweisen. Wird ein "locus minoris resistentiae" vorausgesetzt, dann könnte das Zentralnervensystem und dessen Schädigung in Betracht gezogen werden.

Auch die bds. Nebennierenverkalkungen bei dem jüngeren Bruder der Patientin, Rudolph G., der ebenfalls die Symptome der chronischen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit aufweist, sind im Zusammenhang mit dem Alport-Syndrom erwähnenswert.

Doppelseitige Nebennierenverkalkungen werden - soweit eine Tuberkulose ausgeschlossen ist - beim Kind auf geburtstraumatische Blutungen zurückgeführt (JARVIS und SEAMAN, W. SCHUSTER).

Bei Rudolph G. ist eine geburtstraumatische Schadigung unwahrscheinlich. Ebensowenig können Blutgerinnungsstörungen dafür verantwortlich gemacht werden. Eine Tuberkulose scheidet wegen der negativen Tuberkulinproben aus. Eine faßbare Nebennierenstörung liegt nicht vor.

Auch in diesem Fall ist die Möglichkeit einer Schadigung der Nebenniere durch das Alport-Syndrom denkbar.

Jedoch weder die Hypothese einer Stoffwechselstörung - die bei unserer Familie nicht verifiziert werden konnte - noch die Schädigung von Teilen des Zentralnervensystems oder der Nebenniere sind im Zusammenhang mit dem Alport-Syndrom erforscht. Auch sind bei diesem Syndrom noch nie endokrinologische Begleiterscheinungen beschrieben worden, so das zur Diskussion der obigen Überlegungen die Voraussetzungen fehlen.

Gonaden und Nebennierenrinde

In der Diskussion von Akromegalie und postpuberalem AGS ist der Hypogonadismus als Symptom dieser beiden Erkrankungen dargestellt worden. Aber auch der umgekehrte Mechanismus wäre

denkbar: Verursachung oder Beeinflussung der endokrinologischen Erkrankungen durch Ausfall der Ovarialfunktion.

HOFMAN und Mit. konnten im Tierexperiment durch Kastration NNR-Tumoren erzeugen, die in erhöhtem Umfange Androgene produzierten. Außerdem ist hinreichend bekannt, daß durch eine Kastration eine NNR-Hyperplasie hervorgerufen wird. Wollten wir diese Ergebnisse auf unseren Fall anwenden, so müßte das Hypophysenadenom den Ausfall der Gonadenfunktion und damit einen androgenproduzierenden Tumor oder eine NNR-Hyperplasie erzeugt haben, eine Überlegung, die bei der Patientin zutreffend sein könnte.

Zusammenfassend kommt der Hypogonadismus als Ursache für das postpuberale AGS in Frage.

Akromegalie und postpuberales AGS

Die endokrinologischen Erkrankungen im Fall Martha G. entwickelten sich beide nach der Pubertät im Abstand von etwa 2 Jahren. Die Vermutung eines aetiologischen Zusammenhanges liegt daher nahe.

Wenn wir ein postpuberales AGS auf erblicher Grundlage annehmen (Hypertrichose der Schwester, Hirsutismus unter den Vorfahren) kann die Frage gestellt werden, ob die Akromegalie durch das AGS beeinflußt worden ist.

Histologische Untersuchungen des Hypophysenvorderlappens (HVL) bei Erwachsenen mit AGS ergaben ein Überwiegen der acidophilen Vorderlappenzellen, jedoch keine Vermehrung der basophilen bzw. der Mucoidzelle. Jedoch ist auch für eine dauernde Mehrproduktion von ACTH eine Vermehrung der Mucoidzellen nicht unbedingt erforderlich (DHOM). Die Aktivitätssteigerung des ACTH-produzierenden Zellsystems bedingt eine Stoffwechselsteigerung dieser Zellen und eine vermehrte Durchblutung des ganzen HVL. Da nun Zellen, die ACTH und STH bilden zum Teil eng benachbart liegen (DHOM), kann man annehmen, daß bei Aktivi-

tätssteigerung des einen Zellsystems auch das andere gleichsinnig beeinflußt werden kann - sei es durch das verstärkte Blutangebot (DANOWSKI) sei es durch direkte Reizwirkung benachbarter Zellen (PRADER). Auch MARKS und SUMMERS stellten auf Grund von Untersuchungen bei eosinophilem und chromophobem Adenom die Hypothese auf, daß eine gestörte ACTH-Sekretion - entweder allein oder kombiniert mit gestörter Gonadotropinsekretion - zu einer Tumorbildung in der Hypophyse praedisponiert.

Da das postpuberale AGS in der Regel nie eine Akromegalie oder andere endokrine Störungen bewirkt - abgesehen von Gonadenstörungen - ist der oben skizzierte Mechanismus eines sekundären Adenoms sehr fragwürdig.

Anamnestisch viel wahrscheinlicher ist die Annahme, daß sich zuerst die Akromegalie entwickelt und dann die Funktion der NNR beeinflußt hat. Mit 18 Jahren traten bei der Patientin schon die akromegalen Veränderungen auf, während der Hirsutismus erst 2 Jahre später manifest wurde.

Untersuchungen über die Adenomentstehung bei der Akromegalie liegen nicht vor, dagegen ist über die STH-Wirkung mehr bekannt. Eine STH-Überproduktion kann im Bereich ihrer splanchnomegalen Wirkung auch zu einer Aktivitätssteigerung der NNR führen, die zwar in der Regel der gleichzeitigen Steigerung des Körpergewichtes entspricht, aber auch als Überfunktion mit Hyperplasie der NNR in Erscheinung treten kann (GORDON, LIM und Mit.). Die wachstumsfördernde Wirkung des STH zeigt sich auch darin, daß bei Akromegalen mehr Tumoren auftreten als bei der Vergleichsbevölkerung (HAMWI).

LIM und Mit. fanden bei der Mehrzahl der Patienten mit aktiver Akromegalie eine pathologisch vermehrte Produktion von NNR-Androgenen, jedoch nur unter ACTH-Stimulierung (ACTH-Test). Sie nehmen an, daß das Wuchshormon die Aktivität eines NNR-

Fermentes (5 - 3 -hydroxysteroiddehydrogenase) hemmen kann, so daß die Cortisol- und Aldosteronsynthese verzögert abläuft, während die Produktion der Androgene nicht davon betroffen wird.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von LIM und Mit. ist bei unserer Patientin die 17-Ketosteroidausscheidung schon unter normalen Verhältnissen vermehrt. Außerdem legt die verstärkte Pigmentierung der Patientin die Vermutung nahe, daß eine ACTH-Stimulierung vorliegt, die an die vermehrte STH-Produktion gekoppelt sein könnte. (Ob die Melanocytenstimulierung auch bei erhöhter STH-Sekretion bzw. auf Grund eines eosinophilen Adenoms vorkommen kann, ist nicht gesichert.) Wir können bei unserer Patientin außerdem annehmen, daß eine erhöhte Ansprechbarkeit der Androgenbildung vorliegt. Dafür sind konstitutionelle Faktoren verantwortlich zu machen (familiäres Vorkommen von Hypertrichose und Hirsutismus).

Kurz zusammengefaßt:

Die Wucherung der eosinophilen Zellen führte zu einer vermehrten Ausschüttung von Wuchshormon. Auf dem Wege der splanchnomegalen Wirkung dieses Hormons und durch Stimulierung der ACTH-bildenden Zellen, wie auch durch Ausfall der gonadotropen Hormone entwickelte sich eine Funktionssteigerung der NNR mit Nebennierenhyperplasie. Dabei wurde - eventuell auf Grund einer spezifischen Fermentwirkung des Wuchshormons auf die NNR und offenbar durch konstitutionelle Faktoren begünstigt - in erster Linie die Androgenausschüttung gesteigert. Das postpuberale AGS wurde also sowohl durch die Akromegalie wie auch durch eine familiäre Anlage ausgelöst.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde zuerst eine Literaturübersicht der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom) gegeben. Die Geschichte des Syndroms und die Theorien über die Art der Vererbung, sowie Symptome und der Verlauf der Erkrankung wurden beschrieben. Zwei Tabellen fassen die bisher veröffentlichten Untersuchungsergebnisse von Patienten mit Alport-Syndrom übersichtlich zusammen. Sie machen auch die besonders vielfältige Symptomatologie des Syndroms bei den bisher in der Literatur bekannten Fällen deutlich.

Anschließend an den literarischen Teil der Arbeit wurde von einem Fall aus eigener Beobachtung berichtet, bei dem zum erstenmal die Kombination des Alport-Syndroms mit endokrinologischen Erkrankungen, einer Akromegalie und einem postpuberalen adrenogenitalen Syndrom, beschrieben wurde.

In der Darstellung des Krankheitsfalles kam der Familienanamnese besondere Bedeutung zu. In der Familie der von uns beschriebenen Patientin sind einerseits cerebrale Störungen, andererseits Nierenerkrankungen und Schwerhörigkeit häufig. Die beiden Brüder und die Mutter der Patientin leiden an einer "chronischen Nephropathie" und gleichzeitig an einer Innenohrschwerhörigkeit.

Auf Grund der Familienanamnese und der klinischen Befunde konnte auch die chronische Nephropathie unserer Patientin als Symptom des erblichen Alport-Syndroms diagnostiziert werden.

Ein eosinophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens mit vermehrter Produktion von Wachstumshormon ist Ursache der Akromegalie unserer Patientin.

Eine Nebennierenhyperplasie mit vermehrter Androgenausschüttung führte zu den Symptomen eines postpuberalen adrenogenitalen Syndroms.

In der Diskussion wurden zunächst die verschiedenen Krankheiten einzeln dargestellt und abschließend mögliche Krankheitszusammenhänge erörtert.

1. Ein aetiologischer Zusammenhang zwischen Alport-Syndrom und endokrinologischen Erkrankungen war nicht nachweisbar.

2. Als mögliche Ursachen für endokrinologische Störungen konnten auch das Zentralnervensystem und die Psyche ausgeschlossen werden.

3. Zwischen den beiden endokrinen Erkrankungen besteht jedoch offenbar ein Zusammenhang. Mit großer Wahrscheinlichkeit hat die Akromegalie zur Auslösung des postpuberalen AGS beigetragen, eine Auffassung, die auch mit den anamnestischen Daten übereinstimmt. Die Funktionssteigerung der Nebennierenrinde mit Nebennierenhyperplasie hat sich durch die splanchnomegale Wirkung des Wachstumshormons und durch Stimulierung der ACTH-bildenden Zellen oder durch Ausfall der gonadotropen Hormone entwickelt. Die Folge ist auf jeden Fall eine gesteigerte Androgenproduktion, die bei unserer Patientin offenbar durch eine erhöhte Stimulierbarkeit der Androgene begünstigt wurde.

AITKEN, N. J.: Congenital, heriditary and family haematuria, Lancet 2, 444 (1909)

ALPORT, A. C.: Heriditary familial congenital haemorrhagic nephritis, Brit. med. J. 1, 504 (1927)

ATTLEE, W. H. W.: Three cases of recurrent haematuria occuring in one family, St. Barth. Hosp. J. 9, 41 (1901)

BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 10. Auflage, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1960)

BLEULER, M.: Endokrinologische Psychiatrie, Stuttgart: Georg Thieme (1954)

BLEULER, M.: Psychopathology of hypercorticism, im Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 14, Teil 1, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1962)

BRAUN, jr. F. C., J. F. BAYER: Familial nephrosis assoziated deafness and congenital urinary tract anomalies in sublinge, J. Pediet. (St. Tönis) 60, 33 (1962)

BOKELMANN, O.: Die spezielle Anatomie der sella turcica und ihre klinische Bedeutung, Fortschr. d. Rö. Str. Bd. 49 (1934)

CASTLEMAN, B.: zitiert nach D. A. J. WILLIAMSON. New Engl. J. Med. 257, 1231 (1957)

CHAPPELL, J. A., W. M. KELSEY: Heriditary nephritis, A. M. A. J. Dis. Childr. 99, 401 (1960)

COHEN, M. M., W. M. KELSEY, C. WIGLESWORTH: zitiert nach W. FUHRMANN.

DANOWSKI, T. S.: Clinical Endokrinology, Vol 1, Baltimore: The Williams and Wilkins Company (1962)

DHOM, G.: Fortschritte der Histophysiologie des Hypophysenvorderlappens, Kli. Wo. 41, 1117 (1963)

DICKINSON, W. H.: A treatise on albuminuria, Wood N. Y. 107 (1881)

DORFMAN, R. J., SOFFER, L. J., GABRILOVE, J. L.: The human adrenal gland, Philadelphia: Lea and Febiger 1961

EASON, J., G. L. M. SMITH, G. BUCHANAN: Hereditary and Familial Nephritis, Lancet 2, 639 (1924)

FISCHER, P. A.: Hypophysenadenome, Stuttgart: Ferdinand Enke (1963)

FUHRMANN, W.: Ein erbliches Nierenleiden mit dem Leitsymptom der Haematurie, Z. Kinderheilk. 82, 514 (1959)

FUHRMANN, W.: Das Syndrom, der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport-Syndrom), Dtsch. med. Wschr. 88, 525 (1963)

GANONG, W. F., A. M. NOLAN, A. DOWDY, J. A. LUETSCHER: The effect of the hypothalamic lesions on adrenal sekretion of cortisol, corticosterone, 11-desoxycortisol and aldosterone, Endokrinology 68, 169 (1961)

GOLDBLOOM, R. B., F. C. FRASER, D. WAUGH, M. ARONOVITCH, F. W. WIGLESWORTH: Hereditary Renal Disease Associated with Nerve Deafness and Ocular Lesions, Pediatrics 20, 241 (1957)

GOLDMAN, R., G. C. HABERFELDE: Hereditary nephritis, New Engl. J. Med. 261, 734 (1959)

GORDON, D. A., F. M. HILL, C. EZRIN: Acromegaly: A Review of 100 Cases, The Canadian Med. Assoc. J. 87, 1106 (1962)

GRIESBACH, W. E., H. D. PURVES: The site of Thyreotropin and Gonadotropin production in the rat pituitary studied by Manns-Hotchkiss staining for Glycoprotein, Endokrinology 49, 244 (1951)

GUTHRIE, L. G.: Idiopathic or congenital, hereditary and family Haematuria, Lancet 1, 1243 (1902)

HAM, A. W., HAIST, R. E.: Histological study of trophic effects of diabetogenic anterior pituitary extracts and their relation to pathogenesis of diabetes. Am. J. Path. 17, 787 (1941)

HAMBURGER, J., J. CROSNIER, J. LISSAC, J. NAFFAH: Sur un syndrome familial de nephropathie avec surdité, J. urol. 62, 113 (1956)

HAMWI, G. J., TH. G. SKILLMAN, K. G. TUFTS: Acromegaly, Americ. J. of Med. 29, 690 (1960)

HAIST, R. E.: Factors affecting insulin content of pancreas. Physiol. Rev. 24, 409 (1956)

HENI, F.: Das Hypophysen-NNR-System, Klinik der Gegenwart 4, 215 (1957)

HOFMAN, F. G., M. M. DICKIE, N. P. CHRISTY: Studies of gonadoectomized mice gearing adrenal cortical tumors, Acta endocrinologica 34, 84 (1960)

HOUSSAY, B. A.: Advancement of knowledge of role of hypophysis in carbohydrate metabolism during last 25 years. Endocrinology 30, 884 (1942)

HURST, A. F.: Heriditary Familial Congenital Haemorrhagic Nephritis, Guy's Hosp. Report 73, 368 (1923)

JONES: zitiert nach C. OVERZIER

JORES, H., H. NOWAKOWSKI: Praktische Endokrinologie, Stuttgart: Georg Thieme (1960)

JARVIS, J. B. SEAMAN: Idiopathic adrenal calcifications in infants and children, Amer. J. Roentgenol. 82, 510 (1959)

KARL, H. J.: Die Funktion der Nebennierenrinde bei Frauen mit Hirsutismus und Cyclusstörungen, Kli. Wschr. 38, 634 (1960)

KARL, H. J.: Das adrenogenitale Syndrom, Der Internist 4, 14 (1963)

KENDALL, G., A. F. HURST: Hereditary Familial Congenital Haemorrhagic Nephritis, Guy's Hosp. Report 66, 137 (1912)

KIDD, J.: Inheritance of Bright's Desease of Kidney, Practitioner 29, 104 (1882)

KIND, H.: The role of androgenic hormones in human sexual behavior, Clin. Endokrin. a. Metab. 21, 482 (1961)

KLEINSORGE, KLUMBIES: Psychotherapie in Klinik und Praxis, München-Berlin: Urban u. Schwarzenberg S. 247 (1959)

KLOTZ, R. E.: Congenital Heriditary Kidney Desease and Hearing Loss, A. M. A. Arch. Otolaryngol. 69, 560 (1959)

KRAILER, J., J. LOGOTHETOPOULOS: Distribution of gonadotrophic and adrenocorticotrophic activity in the anterior pituitary gland of the male rat, Endokrinology 69, 381 (1961)

LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion, Springer, Heidelberg, 1957

LIM, N. Y., DINGMAN, J. F.: Androgenic adrenal Hyperfunction in Acromegaly, Nex Engl. J. of Med. 271, 1189 (1964)

LLOYD, CH. W.: Studies of adrenocortical function of women with idiopathic hirsutism, response to 25 units of ACTH, J. Clin. Endokrin. a. Metab. 23, 413 (1963)

MC CULLAGH, E. P.: Sex hormone deficiencies - some clinical considerations, Recent Progr. i. Horm. Res. 2, 295 (1948)

MARKS, V., M. SUMMERS: Pituitary-Adrenal Function in Cases of Pituitary Tumor, Br. Med. J. 11, 155 (1963)

MARX, HESSE, NEUMANN: sella turcica and Hypophyse, Kli. Wschr. 24/25, 19 (1947)

MIGEON: zitiert nach C. OVERZIER

NAFFAH, J.: Sur un syndroms familial de nephropathie avec surdité, (étude clinique et génétique) Thése de Paris, Vigné édit

NIETH, H.: Beitrag zum Syndrom der heriditären Hämaturie, Nephropathie mit Schwerhörigkeit, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 664 (1959)

NIETH, H.: Zum Krankheitsbild der heriditären Nephritis, Kongenitale Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1961)

OBERDISSE, K., W. TÖNNIS: Pathogenese, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome, Erg. inn. Med. N. F. 4, 975 (1953)

OVERZIER, C.: Die Intersexualität, S. 153, Stuttgart-Hamburg: Georg Thieme (1961)

PEL, P. K.: Die Erblichkeit der chronischen Nephritis, Ztschr. f. klin. Med. 38, 127 (1899)

PERKOFF, G. T., F. E. STEPHENS, D. A. DOLOWITZ, F. H. TYLER: A clinical Study of Hereditary Pyelonephritis, A. M. A. J. Int. Med. 88, 191 (1951)

PERKOFF, G. T., C. A. NUGENT, D. A. DOLOWITZ, F. E. STEPHENS, W. H. CARNES, F. H. TYLER: A Follow-Up Study of Hereditary chronic Nephritis, Arch. int. Med. 102, 733 (1958)

PETERS, R.: Syndroom van alport of hereditaire chronische refritis, Maandschr. Kindergeneesk. 32, 18 (1964)

POLI, M.: Néphropathie medicale bilatérale a évolution chronique, Helv. med. Acta 22, 109 (1955)

PRADER, A.: Das adrenogenitale Syndrom; in: Klinik der inneren Sekretion von A. LABHART. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1957)

REICHLIN, S.: Groth and the hypothalamus, Endokrinology 67, 760 (1960)

REICHLIN, S.: Thyreoid response to partial thyroidectomy, thyroxine and 2,4-dinitrophenol in rats with hypothylamic lesions, Endokrinology 66, 327 (1960)

REICHLIN, S.: Groth hormone content of pituitaries fraom rats with hypothalamis lesions, Endokrinology 69, 225 (1961)

RENNER, M.: Der Wartegg-Zeichentest im Dienst der Erziehungsberatung, München-Basel: Ernst Reichert (1953)

REUBI, F.: Néphrite hématurique familiale, Schweiz. Med. Wschr. 91, 716 (1961)

REYERSBACH, G. C., A. M. BUTLER: Congenital Heriditary Hematuria, New Engl. J. Med. 251, 377 (1954)

RICHARTSON, K. C., YOUNG, F. G.: Histology of diabetes induced in dogs by injection of anterior-pituitary extracts. Lancet 1, 1098 (1938)

RINKOFF, S. S., A. STERN, H. SCHUMER: Familial nephritis, report of cases and review of literature, J. A. M. A. 113, 661 (1939)

ROBIN, E. D., F. H. GARDNER, S. A. LERINE: Heriditary Factors in Chronic Bright's Desease - A Study of Two Affected Kindreds, Trans. Ass. Amer. Physicians 70, 140 (1957)

ROSENKRANZ, A.: Heriditäre Nephritis (Alport-Syndrom), Ann. paediat. 201, 365 (1963)

RUSSELL, E. P.: Heriditary haematuria, Am. J. Dis. Child. 98, 353 (1959)

SCHAFER, I. H., CH. R. SCRIVER, M. L. EFRON: Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occuring in a family with heriditary nephropathie and deafness, New Engl. J. Med. 267, 51 (1962)

SCHUSTER, W.: Doppelseitige Nebennierenverkalkungen als Folge geburtstraumatischer Nebennierenblutungen, Fortschr. Med. 80, 363 (1962)

SHAW, R. F., R. A. GLOWER: zitiert nach W. FUHRMANN

SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom, Stuttgart (1953)

SOHAR, E.: Herido-familial syndrome characterized by renal desease, inner ear deafness and ocular changes, Harefuah, 47, 161 (1954)

STEPHENS, F. E., G. T. PERKOFF, D. A. DOLOWITZ, F. H. TYLER: Partially Sex-Linked Dominant Inheritance of interstitial Pyelonephritis, Am. J. Human Genet. 3, 303 (1951)

STURTZ, G. S., E. C. BURKE: Heriditary Haematuria, Nephropathy and Deafness, New Engl. J. Med. 254, 1123 (1956)

WALLACE, I.R.: Familial Glomerulonephritis and Aminoaciduria, Lancet 1, 941 (1960)

WEISSBECKER, L.: Die Akromegalie, Klinik der Gegenwart 7, 235 (1958)

WHALEN, R. E., S. HUANG, E. PERSCHEL, H. D. MC INTOSH: Heriditary nephropathy, deafness and renal foam cells, Amer. J. Med. 31, 171 (1961)

WILLIAMSON, D. A. J.: Alport's Syndrom of Heriditary Nephritis with Deafness, Lancet 2, 1321 (1961)

Lebenslauf

Am 3. April 1940 wurde ich als Tochter des Arztehepaares Harald Koenige und Hildegard Koenige, geb. Busch, in Rheydt (NRW) geboren.

Nach Beendigung der 4. Klasse der Volksschule in Mönchengladbach trat ich im Jahre 1951 in das Staatl. Mädchengymnasium Mönchengladbach ein. Dort legte ich auch im März 1960 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Nach 2 Semestern legte ich im März 1961 das naturwissenschaftliche Vorexamen ab, im Oktober 1962 das Physikum.

Im Oktober 1962 heiratete ich den bildenden Künstler Heiner Dattenberg.

Im Wintersemester 1962/1963 setzte ich das Studium an der Ludwigs-Maximilians-Universität München fort.

Im Dezember 1965 bestand ich das Medizinische Staatsexamen in München.